



Place d'un traitement anti-TNF alpha en monothérapie dans la réctocolite hémorragique : résultats d'une étude rétrospective, multicentrique, sur 13 ans

Ophélie Antunes

► To cite this version:

Ophélie Antunes. Place d'un traitement anti-TNF alpha en monothérapie dans la réctocolite hémorragique : résultats d'une étude rétrospective, multicentrique, sur 13 ans. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01302859

HAL Id: dumas-01302859

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01302859>

Submitted on 15 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**Place d'un traitement anti-TNF alpha en
monothérapie dans la rectocolite hémorragique :
résultats d'une étude rétrospective,
multicentrique, sur 13 ans**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à
LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Le 10 septembre 2015

Par

Ophélie ANTUNES

Née le 14 février 1987 à Saint-Doulchard

Pour obtenir le titre de Docteur en Médecine
(Diplôme d'État)

Discipline : Hépto-Gastro-Entérologie

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Xavier HEBUTERNE

Président du Jury

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Assesseur

Monsieur le Professeur Thierry PICHE

Assesseur

Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER

Assesseur

Monsieur le Docteur Jérôme FILIPPI

Directeur



UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires	
M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BATT Michel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOQUET Patrice	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LE BAS Pierre
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE FICHOUX Yves
M. BRUNETON Jean-Noël	Mme LEBRETON Elisabeth
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. HARTER Michel	M. ZIEGLER Gérard
M. INGLES AKIS Jean-André	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

PROFESSEUR AGRÉGÉ

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À monsieur le Professeur Xavier HÉBUTERNE

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous êtes et resterez un exemple de réussite, tant sur le plan universitaire que médical. Votre capacité à rester humain et proche de vos patients ainsi que votre disponibilité et patience envers votre équipe force le respect et l'admiration. Je vous remercie de l'enseignement apporté durant ces quatre ans d'internat.

À monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Merci d'avoir eu l'idée de ce travail, et de ta patience au cours de cette collaboration. Ta capacité de travail et ta productivité sont remarquables. Je suis plus qu'honorée que tu aies accepté d'être présent dans mon jury de thèse.

À monsieur le Professeur Thierry PICHE,

Ta volonté d'aller de l'avant et ton goût pour la recherche sont un exemple. Merci de ta collaboration lors de mon semestre en oncologie digestive, avec en mémoire quelques fous rires lors des visites, bienvenus lors de moments parfois difficiles. Je suis honorée que tu sièges dans ce jury.

À monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER,

Merci de m'avoir fait partager ton savoir, ta sympathie et ta gentillesse durant mon semestre à l'USN. J'ai vraiment apprécié travailler à tes côtés. Comme tu le sais, ce fut un réel coup de cœur, d'autant plus que je me sens privilégiée d'avoir profité de ta présence à plein temps dans le service. Je suis honorée que tu sièges dans mon jury.

À monsieur le Docteur Jérôme FILIPPI,

Tu n'es pas forcément réputé pour ta patience, et pourtant, dieu que tu l'as été avec moi. J'ai bien conscience de la déception dont j'ai pu être la source, et je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien, et ton aide précieuse. Je suis fière que tu aies accepté de diriger mon travail et je suis ravie de pouvoir travailler à tes côtés encore quelques temps.

À mes aînés,

À **Rodolphe ANTY**, pour ton savoir, ton humanité, et ta disponibilité, qui sont admirables. Merci d'avoir partagé cette volonté de se battre pour les patients tout au long de mon semestre au 4ème A.

À **Kamel ARAB**, pour ta disponibilité, exemplaire. Merci de la confiance également, que ce soit lors des gardes ou en endoscopie.

À **Laurianne DE GALLEANI**, pour ton soutien, tes compétences, et ton humour. Tu as eu la lourde tâche d'être mon mentor lors de cette première année d'internat, et je t'en serais toujours reconnaissante. Tu es un vrai modèle pour moi, tant sur le plan professionnel, que personnel, un grand merci !

À **Ludovic EVESQUE**, pour ton humour, ta disponibilité, le partage de tes connaissances, et l'investissement dont tu fais preuve dans ton travail, qui sont remarquables.

À **Ève GELSI**, pour ta franchise, tes conseils, l'intérêt que tu portes à notre avenir, et ta formidable capacité à mettre le doigt là où ça fait mal, pour qu'on ne reproduise pas les mêmes erreurs.

À **Abakar MAHAMAT**, pour ta gentillesse et ton dévouement, ainsi que ta capacité à partager ton savoir et ton goût pour la cancérologie digestive.

À **Marie-Lyse MONTROYA**, pour ta patience légendaire, ton calme, et ta gentillesse.

À **André PHILIPPON**, pour la confiance que tu m'as accordé, ta disponibilité en cas de besoin, et surtout ton humour, absolument redoutable.

À **Albert TRAN**, pour nous apprendre à être curieux et aller au fond des choses, tout en gardant l'esprit de synthèse.

À **Geoffroy VANBIERVLIET**, pour ta compétence, le partage de tes connaissances, tes conseils, ta patience, et bien sûr ton humour. Je me considère chanceuse d'avoir appris l'endoscopie à tes côtés, et je suis ravie que tu m'aies fait découvrir les plaisirs de la roulotte magique !

Merci à **Marie-Pier BACHAND, Daniel BIANCHI, Pierre-André BOUNIN, Jean-Félix BROUSSARD, Gérard FRATINI, Anaïs PENEAU, et Franck SOUSSI** pour vos conseils, et l'apprentissage par compagnonnage dont vous m'avez fait profiter en endoscopie.

Merci aux personnes des différents centres ayant grandement contribué à la réalisation de ce travail : **Virginie FILIPE, Édouard LOUIS, Catherine REENAERS, Xavier ROBLIN, Julia SALLERON.**

Merci à l'équipe médicale antiboise de m'avoir accueillie pour ce semestre de clôture :

- À **Éric DENIS**, pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes avis éclairés et tes tenues colorées ;

- A **Daniel RÉ**, pour ta disponibilité, ta confiance, et ta rigueur.

- A **D. QUINSAT, J. HABRE, M. DAHMAN**, pour m'avoir fait confiance, et fait profiter de vos connaissances dans vos spécialités.

Merci aux spécialistes d'autres disciplines pour avoir participé à ma formation et pour continuer à m'enseigner dans leurs différents domaines :

- Aux chirurgiens, **L. BIRTWISLE, A. IANELLI**, et particulièrement **E. BENIZRI et A. RAHILI**, pour leur compétences et disponibilité, remarquables.

- Aux radiologues, **G. BAUDIN, P. CHEVALLIER et S. STOLEAR.**

- Aux anesthésistes-réanimateurs, **M. BONCIU, J. COUCORAVAS, B. GOUBEAUX, O. PERUS, P. SOWKA, D. TRAN.**

Merci aux différents médecins qui ont marqué mon externat, et qui ont renforcé l'idée que j'avais trouvé ma voie : merci à **J. ALGAVA**, au **Pr F. BERTRAND**, à **J. DELLAMONICA**, au **Pr J-P. FOURNIER**, à **C. GRISOT**, à **J-C. ORBAN**, à **S. POP**, à **H. RAUSCENT**, à **V. TRIOLO**, à **G. ZEANANDIN.**

Aux équipes de soin de l'Archet et d'Antibes,

Parce que l'hôpital a parfois été plus que ma deuxième maison, merci aux équipes ayant fait de ces années des moments d'apprentissage et de partage.

Au 4ème B, l'équipe où, comme beaucoup, j'ai fait mes premiers pas. Je remercie particulièrement Alexia, Arielle, Aurore, Carole, Gaby, Sylvie et Olivier, présents au tout début et qui ont été d'un grand soutien. Merci aussi à Asma, Julie, Stéphanie, Célia, Paolo, Christine.

Au 4ème A, avec une équipe de « bisounours » bien agréable ; merci à Laure, Christophe, Sandrine, Maddly, Cécile, Gorette, Audrey, Peggy, Sabino, Olivier.

Au STC, avec une équipe ultra-efficace quand il faut travailler et toujours au rendez-vous quand il faut rigoler ; merci à Alexandra, Christine, Marie-Aline, Joëlle, Stéphanie, Karine, Élisabeth, Claude, Emilie, Delphine, Sylvie, Jocelyne, Fafa, François, Salima, Jérôme, Alexane.

A l'USN, où j'ai eu la chance d'avoir une équipe à l'époque soudée, merci à Alexandra, Angélique, Nathalie, Cathy, Céline, Virginie, Christine, Véronique, Marie Hélène.

Au 3ème C, avec une super équipe, jeune, motivée, et dynamique ; merci à Lisa, Maud, Claire, Lionel, Nasser, Marie-Line, Aurélie, Myriam, Gabrielle, Jocelyne, Marcel, Blandine.

En endoscopie, merci à Mathilde, Déborah, Paulette, Joëlle, Anna, ainsi qu'à tous les IADE qui nous permettent de travailler dans de bonnes conditions, et surtout à Arnaud, pour m'avoir montrée combien il était important de bien hydrater sa peau après une journée d'endoscopie !

Au M3B, merci à Marine, Laura, Marie, Sandra, Élodie, Séverine, Christophe, et surtout à l'équipe d'endoscopie, au top, avec Agnès et Nora.

Aux secrétaires des différents services, qui ont, entre autres, supporté mes retards de compte-rendus à la pelle ; merci à Florence, Marie Renée, Christine, Christelle, Colette, Corinne, Roselyne, Graziella, Cathy, Lætitia, Virginie, Sandrine, Diane.

Aux équipes paramédicales : à **Katia**, pour sa disponibilité et sa sympathie, à **Évelyne**, pour sa gaieté et son côté un peu frappé, à **Édith** pour sa compétence et sa gentillesse, à **Solène** pour sa bonne humeur permanente.

Aux cadres de santé, pour leur collaboration au quotidien.

À mes co-internes,

À **Cécile** (dite la vieille bique), toi qui partages mon goût pour le coca (sucré et caféiné, cela va de soi), et chez qui j'admire, entre autres, l'attitude zen dans (presque!) toutes les circonstances, merci de ton soutien, tes conseils, et surtout de ta complicité, particulièrement lors de mon semestre en endoscopie.

À **Anne-Claire**, merci de la camaraderie dont tu as fait preuve lorsque nous étions co-internes, et surtout merci nous faire partager ce grain de folie qui t'habite !

À **Daniela**, pour ta gentillesse, ton humour et tes conseils. Je garderais longtemps en mémoire une fameuse soirée « révélations » à Vienne...

À **Delphine**, notre petit Ouvrier, toi qui partages le mauvais mojo des polypes, merci pour ton soutien dès mes premiers pas d'interne, ta gentillesse et ta complicité.

À **Marie**, tantôt vraie princesse, tantôt reine des canulars, tu es rapidement devenue quelqu'un que j'adore ; merci pour avoir partagé certaines folles soirées, et m'avoir fait tant rire durant ces années.

À **Léa**, ma co-interne de promo, merci de m'avoir supportée pendant ces semestres, et je te souhaite l'épanouissement dans ta maternité, toute nouvelle.

À **Dorsa**, quand je pense qu'on a passé tant de temps dans la même promo sans se connaître... Je suis plus que ravie de cette rencontre, et te remercie tout simplement d'avoir aussi choisi de faire gastro-entérologie.

À **Clémence**, l'hépto en herbe, je te remercie de m'avoir offert un des plus gros fous rires de mon internat avec un avis grave m-y-t-h-i-q-u-e !

Aux nouveaux, **Grégoire** et **Thibault**, qui ont tenté de réintroduire le genre masculin parmi les internes d'HGE, à **Audrey**, reine de l'organisation et vraie ficanasse à ses heures perdues, et à **Clément**, qui a tout d'un grand, en alliant sa sympathie à sa compétence (du moment qu'il ne s'agisse pas de coinche en tout cas... ;).

Aux non gastro, côtoyés avec plaisir le temps d'un semestre, merci à **Chloé** (quand tu veux pour refaire un gros voyage de l'autre côté de la planète!), **Thibault**, **Alexander** (futur prof ;), **Julien**, **Juliette**, **Clémentine**, **Ségoène** (merci d'avoir même rempli pour un deuxième semestre pas trop loin de moi !), **Romain**, **Leslie**, **Charlotte**, **Amandine**, **Anne-Sophie**, **Alexia**, **Soline**, et surtout **Anne-So** (je n'ose même pas imaginer ce qu'aurait été ce dernier semestre sans ta présence, mille mercis !).

À mes amis,

À **Faustine**, tu es une des rares qui, en me connaissant depuis si longtemps, continue de me tolérer. Sans ta présence à certains moments-clés, je ne sais pas trop où j'en serais. Tu es la sœur que je n'ai jamais eue et je t'aime comme tu es ma poulette (je précise que j'écris ces lignes en étant sobre...) ; enfin, j'en profite pour remercier **JC** de t'avoir rencontrée.

À **Aurore**, merci de savoir si bien cuisiner, un peu bricoler, et, même si tu aimes les chaussures à palmiers, comme coloc', je ne pouvais pas mieux rêver ! Je te remercie d'avoir partagé ton toit avec moi, poule, et quand ce sera le tour de TA thèse, j'espère aussi que je pourrais t'offrir le même soutien.

À **Coco**, une vraie niçoise, merci de ta générosité à toute épreuve (sauf peut-être à celle des animaux!!)

À **Fabien**, dit Faf la frite, pour m'avoir initiée aux soirées GoT !

À Mike, Nico, Cyril, Élo, et le reste la bande à Dodo, ainsi qu'à ceux, parfois perdus de vue, mais qui ont rendu toutes ces années (et bien souvent ces soirées!!) mémorables : Adil, Alexandra, Anne-Laure, Baptiste, Bastien, Céline, Chachou, Charles, Chloé, Christopher, Cindy, Cynthia, Damien, Djegueur, Floflo, Florent, Hannah, Jenini, Julien, Julian, Laura, Léa, Leslie, Lola, Manue, Marion, Marine, Mathieu et David, Nihal, Rémi, Romain, Pierre, Solène, Vanessa, Yannick.

Ainsi qu'à la mémoire de **Paco**, parti beaucoup trop tôt.

À ma famille,

À **mes parents**, et leur soutien sans faille. Je vous aime énormément, même si je le montre peu souvent.

À **Adrien**, peu importe nos différences et nos différends, tu seras toujours mon petit frère, et je t'aime tel quel.

À mes **grands-parents** paternels et ma tante **Marie-Hélène**, qui m'ont tellement donnée durant mes jeunes années.

À Vanille et Kadok, parce que (les) chats comptent aussi.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	17
I - Généralités sur la rectocolite hémorragique	17
A) Épidémiologie	17
B) Étiopathogénie	17
C) Physiopathologie	18
D) Diagnostic	19
1 – Manifestations cliniques	19
2 – Biologie	22
3 – Endoscopie	23
4 – Histologie	25
5 – Histoire naturelle de la maladie	25
II – Le traitement de la rectocolite hémorragique en 2015	27
A) Recommandations actuelles	27
1 – Traitement d'attaque	27
2 – Colite aiguë grave	28
3 – Traitement d'entretien	29
B) Place des anti-TNF	30
C) Place de la bithérapie associant anti-TNF et traitement immunosuppresseur	32
D) Objectifs de l'étude	34
METHODES	35
A) Population étudiée	35
B) Analyse statistique	36

RESULTATS	37
A) Caractéristiques des patients à l'inclusion	37
B) L'efficacité à court terme de la monothérapie anti-TNF	40
C) Les résultats à long terme de la monothérapie anti-TNF	40
D) Les résultats à long terme chez les 14 patients ayant nécessité l'ajout d'un traitement immunosuppresseur	44
E) Hospitalisations liées aux poussées de rectocolite hémorragique et incidence des colectomies	48
F) Effets secondaires sur toute la population	51
DISCUSSION	54
CONCLUSION	58
LISTE DES ABREVIATIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	60
RESUME	68
SERMENT D'HIPPOCRATE	69

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Score composite de la Mayo Clinic dans la RCH	20
Tableau 2 : Score de Lichtiger	21
Tableau 3 : Manifestations extra-digestives les plus fréquemment associées à la RCH	22
Tableau 4 : Classification de Montréal pour la RCH	23
Tableau 5 : Score UCEIS	24
Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'initiation du traitement anti-TNF	39
Tableau 7 : Autres effets secondaires bénins	52
Tableau 8 : Autres effets secondaires graves	52
Figure 1 : Efficacité des anti-TNF dans l'induction de la rémission clinique de la RCH	31
Figure 2 : Efficacité des anti-TNF dans le maintien de la rémission clinique de la RCH	31
Figure 3 : Diagramme de flux des inclusions de l'analyse statistique	38
Figure 3 : Courbe de survie sans optimisation des anti-TNF	41
Figure 4 : Incidences cumulées de l'arrêt du traitement anti-TNF	43
Figure 5 : Incidences cumulées de la mise sous immunosuppresseur	45
Figure 6 : Incidences cumulées de l'arrêt de la bithérapie	46
Figure 7 : Facteurs prédictifs de la mise sous immunosuppresseurs : stratification selon la corticothérapie systémique à l'initiation du traitement anti-TNF	47
Figure 8 : Incidences cumulées de la première hospitalisation	49
Figure 9 : Incidences cumulées de la première chirurgie	50
Figure 10 : Incidences cumulées du premier effet secondaire de l'anti-TNF (monothérapie)	53

INTRODUCTION

I - Généralités sur la rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale, caractérisée par une atteinte inflammatoire de la muqueuse sans granulome à la biopsie, touchant le rectum et s'étendant sur une longueur variable de la muqueuse colique, le plus souvent de façon continue et rétrograde.

A) Épidémiologie

Dans la plupart des régions d'Europe, la prévalence de la RCH est plus importante que dans la maladie de Crohn, avec des taux d'incidence plus importants en Amérique du Nord et en Europe que dans l'hémisphère sud. La prévalence de la RCH en Europe varie de 21,4 à 294 pour 100 000 habitants, avec une incidence plus forte en Islande, et plus faible dans le sud du Portugal (1).

En France, on retrouve une prévalence de 60 pour 100 000 habitants, plus faible que la maladie de Crohn, et une incidence en diminution, de 4,3 pour 100 000 habitants dans les années 1990, à 3,4 pour 100 000 habitants en 2007 (2,3).

Les études épidémiologiques ne retrouvent pas de franc sex-ratio ; on note en revanche 2 pics d'incidence selon l'âge : entre 15 et 30 ans, puis entre 50 et 70 ans.

B) Étiopathogénie

Il s'agit d'une maladie polyfactorielle, dont le développement et l'évolutivité semblent influencés par l'environnement, dans un contexte de susceptibilité génétique.

En effet, le plus grand facteur de risque indépendant de développer une RCH est un antécédent familial de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), avec un risque relatif de développer une RCH augmenté chez les apparentés jusqu'au troisième degré (4).

Bien que dans la RCH, les agrégations familiales soient moins fréquentes que dans la maladie de Crohn, dans la plupart des études, environ 6% des sujets atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints de RCH.

Plusieurs gènes ont été découverts en lien avec le développement de MICI, mais avec un effet individuel modeste ; il ne s'agit pas d'une maladie purement génétique puisque le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est seulement de 6 % à 19 % pour la RCH (5).

L'étude des populations migrantes d'Asie et d'Inde au Royaume-Uni qui développent rapidement une incidence croissante de MICI illustre l'interaction entre la susceptibilité génétique et les facteurs environnementaux .

L'incidence plus élevée de la maladie dans les pays industrialisés suggère également l'action de facteurs environnementaux dans le développement de la maladie. Le tabac est sous doute le facteur le plus étudié, avec mise en évidence d'un effet protecteur du tabagisme actif sur le développement et l'évolution de la maladie (6). Le mécanisme serait lié à l'effet de la nicotine sur l'épaisseur du mucus, réduisant la perméabilité de la muqueuse colique. Également, l'appendicectomie réduit le risque de survenue ultérieure de RCH, surtout si elle est réalisée avant 20 ans en traitement d'une appendicite aiguë (7).

Les antécédents d'infections gastro-intestinales peuvent jusqu'à multiplier par deux le risque de développer une RCH, ce qui suggère qu'un changement dans la flore intestinale pourrait causer le début de la maladie chez des individus génétiquement prédisposés, sans qu'aucun agent infectieux spécifique n'ait pu être mis en évidence jusqu'à présent dans le déclenchement de la RCH.

C) Physiopathologie

Les études chez l'animal suggèrent que la maladie résulte d'une rupture de l'équilibre entre le microbiote intestinal et l'immunité de l'hôte, entraînant une réponse immunitaire aberrante contre des bactéries intestinales commensales (8).

L'activation de cette réponse immunitaire se traduit par la mise en jeu d'une cascade de mécanismes : le premier est la stimulation anormale des cellules résidentes dans la muqueuse intestinale, à l'origine de l'activation de voies de transduction (voies de NF kappa B et des kinases de stress). Cette activation permettra la production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines, dont le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF)) qui seront également impliqués dans le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines dans la paroi intestinale via la surexpression de molécules d'adhésion.

Ces mécanismes vont aboutir à la formation, dans la paroi intestinale, d'un infiltrat de cellules pro-inflammatoire activées.

Un dernier mécanisme pathologique, caractérisé par une inhibition des mécanismes de mort naturelle des cellules (apoptose), entraînera une augmentation de la survie de ces cellules pro-inflammatoires dans la muqueuse intestinale et donc la chronicité de l'inflammation.

Cette activation anormale du système immunitaire intestinal est associée à une rupture de la tolérance vis-à-vis de sa propre flore intestinale faisant intervenir une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale, des anomalies fonctionnelles des cellules épithéliales/cellules de Paneth, et des anomalies de lymphocytes T particuliers appelés lymphocytes T régulateurs.

D) Diagnostic

1 – Manifestations cliniques

Le diagnostic de RCH est évoqué devant toute diarrhée prolongée, surtout hémorragique, et devant un syndrome dysentérique, fait d'évacuations glairo-sanglantes afécales, et pouvant être responsable de douleurs abdominales.

La maladie évolue le plus souvent sous forme de poussées, avec des périodes de rémission, le plus souvent induites par le traitement médical.

Dans environ 10% des cas, la maladie évolue d'emblée selon un mode continu, chronique actif, sans rémission. Une autre possibilité évolutive imprévisible est le développement d'une poussée grave, observée au total chez un patient sur cinq, et cause principale de colectomie dans les premières années de la maladie (9).

Des scores reproductibles permettent de suivre l'activité de la maladie, comme le score de Mayo (10), composé de trois critères cliniques et d'un critère endoscopique (tableau 1), ou le score de Lichtiger (tableau 2) (11), purement clinique, utile dans les poussées sévères de la maladie.

Tableau 1 : Score composite de la Mayo Clinic dans la RCH (12)

Nombre de selles/jour (en plus du nombre habituel)	0	0
	1-2	1
	3-4	2
	≥ 5	3
Saignement rectal	Absent	0
	Stries < 50% du temps	1
	Sang > 50 % du temps	2
	Évacuations purement sanglantes	3
Aspect en rectosigmoïdoscopie	Normal ou inactif	0
	Érythème; diminution de la trame vasculaire; légère fragilité	1
	Érythème franc; disparition de la trame vasculaire; érosions; fragilité	2
	Saignement spontané; ulcérations	3
Évaluation globale du médecin	Normal	0
	Maladie légère	1
	Modérée (symptômes et endoscopie 1-2)	2
	Sévère (symptômes et endoscopie 2-3)	3

Tableau 2 : score de Lichtiger (11)

Nombre de selles par jour	
0 – 2	0
3 – 4	1
5 – 6	2
7 – 9	3
10	4
Selles nocturnes	
non	0
oui	1
Saignement rectal (par rapport au nombre de selles)	
0	0
< 50%	1
≥ 50%	2
100	3
Incontinence fécale	
non	0
oui	1
Douleurs abdominales	
Aucune	0
légères	1
moyennes	2
intenses	3
État général	
parfait	0
très bon	1
bon	2
moyen	3
mauvais	4
très mauvais	5
Douleurs abdominales à la palpation	
aucune	0
légère et localisée	1
moyenne et diffuse	2
importante	3
Nécessité d'un traitement anti-diarrhéique	
non	0
oui	1

Plus rarement, la maladie peut être révélée par des manifestations extra-digestives (tableau 3) qui sont présentes dans 20 à 35% des cas selon les séries (13,14), et peuvent être des complications de la RCH, ou des manifestations associées, qui, si elles précèdent la maladie, doivent conduire à la rechercher (telle une cholangite sclérosante en apparence primitive ou bien un érythème noueux).

Tableau 3 : Manifestations extra-digestives les plus fréquemment associées à la RCH

Manifestations liées à l'évolutivité de l'atteinte intestinale	Manifestations indépendantes de l'atteinte intestinale	Manifestations liées à l'inflammation
Rhumatisme périphérique Érythème noueux Pyoderma gangrenosum Aphthose buccale Episclérite, uvéite	Rhumatisme axial Cholangite sclérosante primitive Psoriasis	Anémie Maladie veineuse thrombo-embolique Amylose Ostéoporose

2 – Biologie

De manière inconstante, les prélèvements biologiques sanguins peuvent mettre en évidence un syndrome inflammatoire biologique, une anémie ou une carence martiale, le plus souvent lors des poussées sévères.

Actuellement, le développement de marqueurs fécaux, tels que la calprotectine fécale, permet avec une bonne corrélation de suivre l'activité de la maladie, de façon non invasive (15).

Enfin, on note l'importance des coprocultures avec recherche spécifique de *Clostridium difficile* au moment du diagnostic et en cas de poussée sévère ou résistante au traitement pour éliminer une surinfection, relativement fréquente dans la RCH, nécessitant un traitement spécifique.

La recherche de CMV, détectable par PCR sanguine, est également recommandée en cas de poussée réfractaire (16).

3 – Endoscopie

L'endoscopie au cours de la RCH a non seulement sa place dans le diagnostic positif et différentiel de la maladie en permettant la réalisation de biopsies, mais permet également d'évaluer la gravité des lésions dans les poussées sévères, de suivre la réponse au traitement en recherchant une éventuelle cicatrisation partielle voire totale de la muqueuse, et de dépister la dysplasie et le cancer colorectal.

L'aspect endoscopique caractéristique de la RCH est une atteinte continue et homogène, commençant dès la jonction ano-rectale, s'étendant de façon rétrograde, plus ou moins loin vers l'amont et s'interrompant de façon assez brusque, avec une limite plutôt nette entre zone pathologique et zone saine.

L'existence d'un deuxième foyer inflammatoire cæcal péri-appendiculaire est classique. L'iléon est en revanche indemne de lésion spécifique (possibilité toutefois de présence d'une iléite de reflux en cas d'atteinte pancolique).

Le rectum peut parfois être moins atteint que les segments d'amont, ce qui se voit le plus souvent dans le cadre du suivi de la maladie que lors de la première poussée, après utilisation récente de lavements.

D'un point de vue macroscopique, la muqueuse est rouge, granitée, fragile, saignant au contact. Dans les formes les plus sévères apparaissent des ulcérations de taille et de forme variable, parfois sévères (ulcères profonds mettant à nu la musculature, ulcères en puits, et parfois associés à des décollements muqueux) (16).

L'extension de la maladie est estimée par la classification de Montréal, et est importante pour la sélection du traitement, et le pronostic de la maladie (17) (Tableau 4).

Tableau 4 : Classification de Montréal pour la RCH

Extension	Anatomie
E1 : rectite	Atteinte limitée au rectum, ne dépassant pas la charnière recto-sigmoïdienne
E2 : colite gauche	Atteinte du colon distal, jusqu'à l'angle colique gauche
E3 : colite étendue (pancolite)	Atteinte au-delà de l'angle colique gauche

Pour le suivi du patient, plusieurs scores endoscopiques ont pu être étudiés au cours du temps ; jusqu'à très récemment, le score le plus utilisé de par sa simplicité (tant en recherche qu'en routine clinique) était le score partiel endoscopique de Mayo (Tableau 1).

Actuellement, ce score tend à être remplacé par un score plus précis, l'UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), qui permet d'évaluer l'activité de la maladie avec une bonne reproductibilité inter-observateurs (18) (Tableau 5).

Tableau 5 : Score UCEIS

Cicatrisation muqueuse = 0, Lésions sévères ≥ 6 (18)

Item	Aspect	Score
Trame vasculaire	Normal	0
	Diminution	1
	Disparition	2
Saignement	Absent	0
	Points ou stries coagulées, lavables	1
	Sang frais luminal peu abondant	2
	Sang frais luminal abondant et/ou Saignement spontané	3
Érosions et ulcérations	Absentes	0
	< 5 mm, superficielles	1
	> 5 mm, enduit fibrineux	2
	Creusantes	3
Total		0 - 8

4 – Histologie

Sur le plan histologique, le diagnostic de MICI repose quant à lui sur deux types de lésions :

- des lésions architecturales, présentes dans 57 à 100% des RCH avec atteinte des cryptes au niveau colique (distorsion sévère et atrophie des cryptes, forte déplétion en mucus et surface muqueuse franchement villeuse),
- des modifications inflammatoires de la muqueuse, avec infiltrat du chorion surtout lympho-plasmocytaire, qui est homogène, diffus et transmuqueux dans la RCH.

L'activité histologique de la maladie repose principalement sur la présence de polynucléaires neutrophiles dans les structures épithéliales (19).

5 - Histoire naturelle de la maladie

Les études de cohorte ont montré que l'évolutivité de la RCH tend plutôt à diminuer au cours des années, diminution en partie liée à l'exclusion progressive des malades opérés .

La probabilité de rechute dans l'année qui suit une poussée est plus élevée au début de la maladie, de l'ordre de 50% les premières années, puis diminue pour atteindre 10 à 15% après 10 ans d'évolution.

Environ un tiers des malades ne font pas de nouvelle poussée au cours des 10 premières années suivant la poussée inaugurale. L'intensité de cette poussée inaugurale ne permet aucun pronostic à long terme: une maladie très active au départ ayant fait discuter la chirurgie peut se calmer et ne pas récidiver avant plusieurs années ou avoir une évolution bénigne (20).

Cependant, l'extension de la colite est possible au cours du temps : 25 à 50% des patients avec atteinte colique gauche évoluent vers une atteinte pancolique (9), ce qui est à prendre en compte puisque les patients avec une atteinte plus étendue ont tendance à avoir une maladie plus sévère (21).

Le risque cumulé de colectomie dans la RCH est très variable selon les études, le plus souvent de l'ordre de 20-30% après 25 ans, davantage dans les séries hospitalières sélectionnées, moins dans certaines études de population, notamment du sud de l'Europe, où moins de 10% des patients sont colectomisés. Le risque de colectomie est plus élevé au début de la maladie, particulièrement au cours de la première année, puis se ralentit et après 10 ans devient stable, d'environ 1% par an.

L'extension et la sévérité de la RCH au moment du diagnostic sont les meilleurs facteurs prédictifs du risque de colectomie (22).

La survie des patients ayant une RCH ne paraît pas globalement différente de celle de la population générale, mais il semblait exister une légère diminution, dans l'année suivant le diagnostic, en rapport avec les formes graves et fulminantes et les décès péri-opératoires. Cette surmortalité initiale a considérablement diminué avec la standardisation de la prise en charge thérapeutique des formes graves.

Une autre nuance de la survie par rapport à la population générale porte sur les causes de décès à long terme. On note en effet une augmentation des cancers digestifs et des affections hépatobiliaires ; en particulier la cholangite sclérosante primitive augmente les risques de cancer colique et de cholangiocarcinome et son évolution peut nécessiter une transplantation hépatique. Par contre, on note une diminution des affections cardiovasculaires et respiratoires liées au tabac du fait de la faible proportion de fumeurs dans la population RCH (23).

La mortalité directement imputable à la RCH représente moins de 20% des causes de décès.

II – Le traitement de la rectocolite hémorragique en 2015

Les objectifs thérapeutiques ont progressivement évolué avec le temps, avec d'abord pour objectif le soulagement des symptômes digestifs ou extra-digestifs, ainsi que l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïde ; puis, depuis les années 2000, l'objectif de traiter la maladie afin d'obtenir une cicatrisation muqueuse est apparu, celle-ci étant associée à une diminution du nombre d'hospitalisations, de chirurgies, de rechutes de la maladie, et d'apparition de cancers colorectaux (24).

L'enjeu du traitement est donc à la fois de maîtriser les symptômes, et également de prévenir les rechutes pour éviter l'inflammation chronique et ses conséquences, tout en évitant l'évolution vers la coloproctectomie. Il est par ailleurs important que le traitement reste acceptable au quotidien pour permettre une qualité de vie correcte aux patients.

A) Recommandations actuelles : les données du consensus européen (25)

La stratégie thérapeutique est établie après avoir évalué l'activité, l'étendue, et l'évolutivité de la maladie, ainsi qu'en tenant compte de l'âge du début des symptômes, de la durée de la maladie et de la balance bénéfice-risque des traitements disponibles. La RCH étant une maladie chronique évoluant par poussées, il convient de choisir le traitement d'attaque et le traitement de fond optimal, adapté au patient.

1 – Traitement d'attaque

En cas de poussée légère à modérée, un traitement par acide 5-aminosalicylique (5-ASA, mésalazine) est recommandé en première intention, soit par voie topique en cas d'atteinte limitée au rectum de la RCH, soit associé à un traitement par voie orale en cas d'atteinte colique gauche ou pancolique.

En cas d'absence de réponse, un traitement par corticothérapie systémique peut être proposé.

Quelle que soit l'extension, le traitement sera rapidement adapté en fonction de la réponse au traitement :

- en cas de cortico-dépendance malgré le traitement par 5-ASA, il est recommandé de traiter les patients par azathioprine ou 6-mercaptopurine ;
- en cas de cortico-résistance, il est recommandé d'introduire un traitement par anti-TNF, ou par immunosuppresseur (thiopurine ou tacrolimus), voire de considérer le traitement chirurgical ;
- en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux thiopurines, il est recommandé de débiter un anti-TNF, du tacrolimus, ou d'envisager un traitement chirurgical.

2 – Colite aiguë grave

Quelle que soit l'extension de la RCH, en cas de signe de colite aiguë grave (plus de 6 selles sanglantes par jour avec au moins un signe systémique), l'hospitalisation est indiquée, avec traitement par corticothérapie intraveineuse après avoir exclu une surinfection intestinale, en plus des traitements non spécifiques associés (réhydratation, renutrition et transfusion au besoin).

En cas d'absence d'amélioration après 3 jours de traitement, une deuxième ligne doit être discutée, avec possibilité de traitement par ciclosporine ou infliximab, en sachant qu'une étude contrôlée randomisée multicentrique européenne (étude CYSIF, publiée en 2012) n'avait pas montré de supériorité de la ciclosporine sur l'infliximab, dans la colite aiguë grave cortico-résistante (26). Une autre alternative, peu utilisée en pratique, est le recours au tacrolimus.

Enfin, la colectomie est une option thérapeutique qui reste envisageable dans les situations suivantes :

- non réponse aux traitements médicaux ;
- hémorragie massive ;
- mégacolon toxique.

3 – Traitement d'entretien

L'introduction d'un traitement de fond est recommandé pour tous les patients, le but étant d'obtenir une rémission clinique et endoscopique sans corticoïde.

Un traitement par intermittence peut être proposé en cas d'atteinte limitée au rectum.

En cas de lésions modérées à sévères, avec atteinte limitée au rectum, on privilégie le traitement par 5-ASA rectal à la dose de 3 g par semaine. Si l'atteinte dépasse le rectum, les 5-ASA oraux sont le traitement de première ligne en cas de réponse au traitement d'attaque par 5-ASA ou corticoïdes oraux, avec une dose minimale efficace de 1,2 g par jour.

Chez les patients ayant présenté une poussée légère à modérée, avec rechutes malgré un traitement par 5-ASA à dose optimale, ayant une intolérance au traitement par 5-ASA, présentant une cortico-dépendance, ou ayant répondu à un traitement d'attaque par ciclosporine ou tacrolimus, un traitement par thiopurines est recommandé.

Pour les patients ayant répondu à un traitement d'attaque par anti-TNF, il est possible d'envisager un traitement d'entretien par azathioprine/6-mercaptopurine ou de poursuivre le traitement par anti-TNF, avec ou sans thiopurine.

Pour les patients ayant présenté une poussée sévère ayant répondu au traitement par corticothérapie intraveineuse, ciclosporine ou infliximab, la poursuite d'un traitement d'entretien par thiopurine doit être envisagée, sauf en cas d'échec précédent des thiopurines (privilégier alors un traitement d'entretien par anti-TNF).

Concernant la durée du traitement de fond, s'il est recommandé de poursuivre le traitement par 5-ASA au long cours afin de prévenir le risque de cancer colorectal (faible niveau de preuve), les données sont aujourd'hui limitées sur la durée optimale de traitement par thiopurine ou anti-TNF au long cours, d'autant plus que ces traitements n'ont pas les mêmes effets secondaires ni le même coût que les 5-ASA.

B) Place des anti-TNF

Le Tumor Necrosis Factor alpha est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle dans la dysrégulation de la réponse immunitaire à l'origine des lésions de la RCH, telle que le suggère son élévation dans le sang, les selles et la muqueuse des patients atteints de RCH (27).

L'avènement des thérapies ciblées (ou biothérapies) au début des années 1990, et notamment des anti-TNF, a permis de changer le cours évolutif des maladies inflammatoires chroniques, en ayant fait la preuve de leur efficacité d'abord dans la polyarthrite rhumatoïde, puis dans les MICI. Actuellement, trois molécules anti-TNF ont l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la RCH : **l'infliximab** (IFX), un anticorps monoclonal IgG1k chimérique produit selon la technologie des ADN recombinants, composé d'une chaîne constante humaine (75 % de la molécule) et de régions variables murines (25 % de la molécule), **l'adalimumab** (ADA), un anticorps monoclonal 100 % humain recombinant, et **le golimumab** (GOL), un autre anticorps monoclonal humain produit par la technique de l'ADN recombinant.

Ces traitements Anti-TNF ont démontré leur efficacité pour induire et maintenir une rémission clinique et endoscopique de la RCH dans plusieurs essais randomisés, contrôlés contre placebo : essais ACT 1 et 2 pour l'infliximab ; essais ULTRA 1 et 2 pour l'adalimumab ; essais PURSUIT pour le golimumab (Figures 1 et 2) (28–33).

Grâce à ces différents essais prospectifs, l'infliximab (AMM du 28 février 2006), l'adalimumab (AMM du 04 avril 2012), puis le golimumab (AMM du 19 septembre 2013) ont obtenu successivement une AMM dans la « RCH active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ».

Figure 1 : Efficacité des anti-TNF dans l'induction de la rémission clinique de la RCH (34)

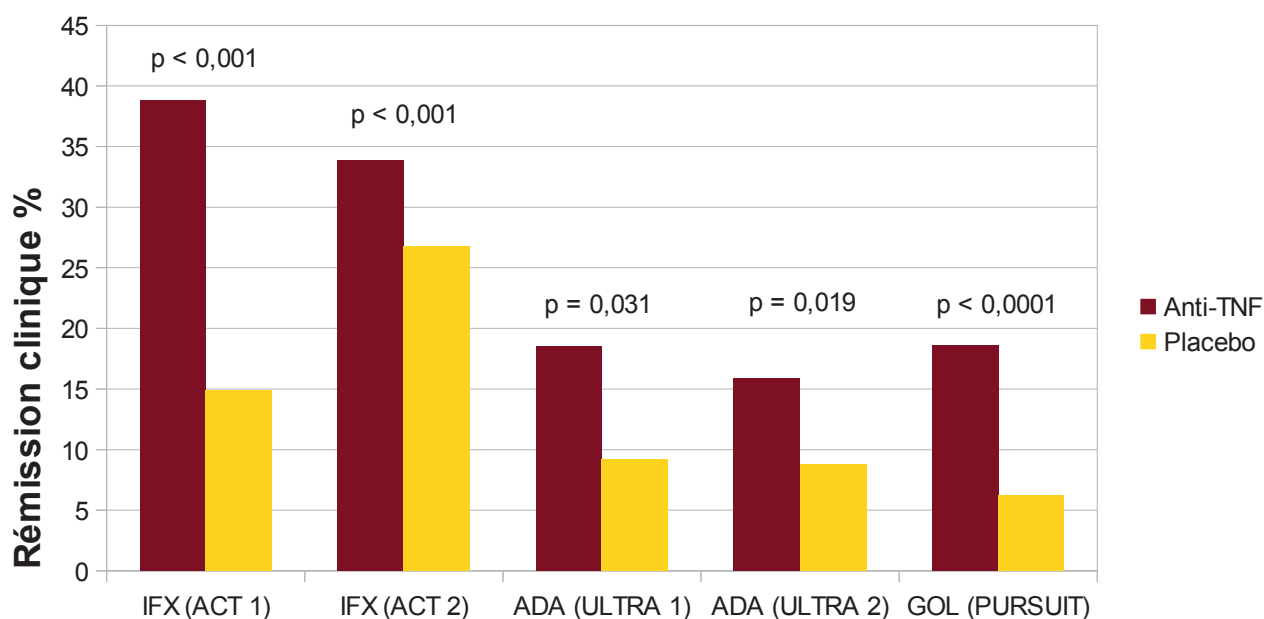
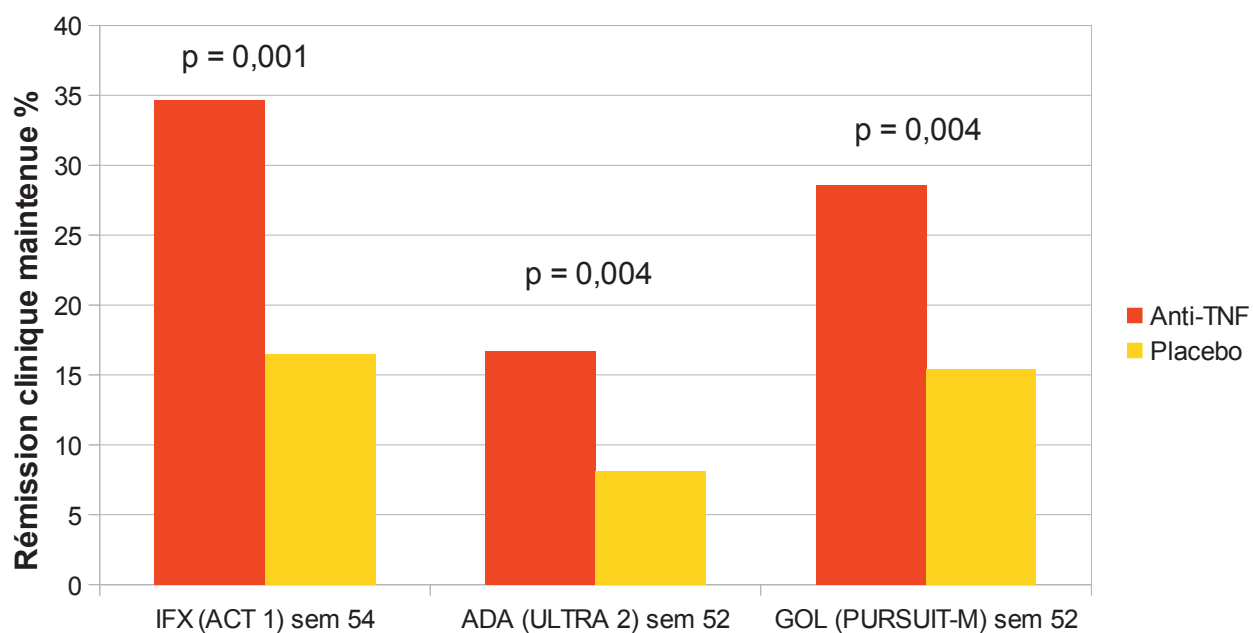


Figure 2 : Efficacité des anti-TNF dans le maintien de la rémission clinique dans la RCH (34)



C) Place de la bithérapie associant anti-TNF et traitement immunosuppresseur

Par analogie à ce qui a été démontré dans la maladie de Crohn, l'utilisation simultanée de l'infliximab et d'un traitement immunosuppresseur par azathioprine (appelée combothérapie) a démontré une plus grande efficacité dans l'induction d'une cicatrisation muqueuse par rapport à un traitement par infliximab seul ou par azathioprine seul dans certaines études.

L'essai SUCCESS (essai prospectif, randomisé, en double aveugle chez 239 patients atteints d'une RCH modérée à sévère) a ainsi permis de démontrer que la rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 16 était obtenue pour 39,7% des patients traités par infliximab et azathioprine, contre 22,1% des patients recevant l'infliximab seul ($p = 0,017$) et 23,7% des patients traités par azathioprine seul ($p = 0,032$). La rémission endoscopique à la semaine 16 était quant à elle obtenue pour 62,8 % des patients traités par infliximab et azathioprine, contre 54,6% des patients sous infliximab seul ($p = 0,295$) et 36,8% des patients sous azathioprine seul ($p = 0,001$) (35).

Un autre essai, rétrospectif et portant sur 126 patients atteints de RCH cortico-dépendante traités par infliximab (36), a confirmé ces résultats sur le long terme. Après une médiane de suivi de 41,5 mois, 64% des patients ayant répondu au traitement d'induction avaient un maintien de cette réponse clinique. L'association au traitement par thiopurines était un facteur prédictif indépendant du maintien de la réponse clinique ($p < 0.0001$; HR (Hazard Ratio) à 3.98; IC 95%(Intervalle de Confiance à 95%) : 1.73-9.14).

Il n'existe cependant aucune donnée démontrant la supériorité d'une combothérapie avec l'utilisation d'un autre anti-TNF ou d'un autre immunosuppresseur dans la RCH.

L'utilisation de la combothérapie en pratique courante

Alors que les anti-TNF sont de plus en plus prescrits dans la RCH (37,38), il apparaît que la combothérapie est loin d'être systématique en pratique clinique, comme démontré dans un sondage national parmi les gastro-entérologues libéraux s'occupant de patients atteints de MICI en France, en 2012 (39). Lors de ce sondage, 65 des 588 gastro-entérologues ont répondu au questionnaire envoyé par mail, sur 375 patients atteints de MICI, dont 48% de RCH. Au diagnostic, 20% des RCH et 45,6% des maladies de Crohn présentaient une activité

sévère de la maladie selon le praticien. Cent dix patients (29,3%) étaient traités par anti-TNF, et 17 (4,5%) étaient sous combothérapie (2,8% pour les patients atteints de RCH). Au total, seulement 40% des patients étaient en rémission clinique.

Ce recours à la monothérapie anti-TNF pourrait résulter de craintes quant aux risques infectieux et néoplasiques lié à la combothérapie.

Dans une étude de cohorte prospective nationale de près de 20 000 patients en France, parmi lesquels plus de 7500 étaient atteints de RCH, le traitement par thiopurines était associé à une augmentation du risque de développer une pathologie lymphoproliférative ou myéloïde, ainsi qu'un cancer de la peau (en dehors des mélanomes) (40–42) Dans une autre étude nationale de cohorte rétrospective aux Etats-Unis, les patients atteints de RCH avaient quatre fois plus de risque de développer un lymphome en étant traités avec des thiopurines par rapport aux patients qui n'avaient jamais été exposés aux thiopurines (43).

Dans l'étude REFURBISH, le risque de développer un lymphome T non Hodgkinien était plus important avec l'utilisation des anti-TNF associés aux thiopurines et l'utilisation des thiopurines seules, mais n'était pas augmenté avec le traitement par anti-TNF seul (44).

Contrairement aux thiopurines, l'utilisation des anti-TNF n'a pas montré une augmentation du risque de développer une pathologie maligne, excepté pour les cancers de la peau non mélaniques (45–47), pour lesquels on recommande une surveillance dermatologique annuelle.

De plus, dans une analyse poolée des essais sur la maladie de Crohn et la RCH, le traitement par infliximab ne paraissait pas augmenter l'incidence des infections, des pathologies malignes ou des décès. En revanche, chez les patients atteints de RCH traités par immunosuppresseurs, l'incidence des pathologies infectieuses était plus importante que chez les patients sans immunosuppresseur (48).

Le profil de sécurité doit donc être pris en compte lors de l'initiation d'un traitement par anti-TNF, particulièrement dans des populations où le risque est majoré, tels les hommes jeunes et les personnes âgées (49).

Influence sur l'histoire naturelle de la maladie

Dans l'étude IBSEN portant sur les patients suivis durant dix ans après le diagnostic de MICI, le pronostic de la RCH était plutôt bon, avec un taux de colectomie inférieur à 10%, et une grande partie des patients étaient en rémission au fur et à mesure de l'évolution de la maladie (50). Parmi les études de cohorte, certains paramètres ont été identifiés comme facteur de risque de colectomie, tels qu'un âge jeune ou une maladie étendue ou sévère au moment du diagnostic (22).

Par conséquent, il pourrait être tentant d'adopter une stratégie thérapeutique plus agressive avec initiation d'un traitement anti-TNF en combothérapie chez les patients ayant des facteurs de risque d'évolution vers la colectomie (présence d'une maladie étendue ou sévère ou d'un âge jeune au diagnostic), mais les données de la littérature (51,52), n'ont pas démontré la supériorité de la combothérapie sur la monothérapie dans la diminution du risque de colectomie.

L'autre intérêt de la combothérapie pourrait être l'impact sur l'immunogénicité, tel qu'il a été démontrée dans une analyse rétrospective où les patients atteints de RCH traités par un immunosuppresseur (l'azathioprine) associé à l'infliximab avaient une meilleure évolution sur le plan pharmacocinétique, avec une durée de traitement plus longue, une moindre formation d'anticorps anti-infliximab, et un taux sérique résiduel d'infliximab plus élevé que les patients sous infliximab seul (53). Un taux sérique résiduel d'infliximab abaissé a été retrouvé associé à une moins bonne réponse clinique et endoscopique, mais ce taux n'est pas forcément dépendant du taux d'anticorps anti-infliximab (54,55).

D) Objectifs de l'étude

En l'absence de données publiées sur la place du traitement anti-TNF en monothérapie chez des patients atteints de RCH, nous avons donc souhaité évaluer l'efficacité à court terme et à long terme ainsi que les effets secondaires d'une telle stratégie.

METHODES

A) Population étudiée

Les patients atteints de MICI et traités consécutivement, du 1er janvier 2000 au 16 mars 2013, dans quatre centres de référence (Nancy, Nice, Saint-Etienne en France, et Liège en Belgique), par anti-TNF, débuté en monothérapie (infliximab ou adalimumab), en première ou seconde ligne de traitement anti-TNF ont été inclus dans cette étude.

Les patients inclus dans notre étude étaient traités par un schéma d'induction puis un schéma d'entretien, tels que décrits dans les essais cliniques et dans l'AMM :

- infliximab : administration par perfusion intraveineuse de 5 mg/kg, renouvelée à 2 et 6 semaines pour le traitement d'induction, puis une perfusion toutes les 8 semaines de 5 mg/kg en traitement d'entretien.
- adalimumab : administration par injection sous cutanée de 160 mg, puis de 80 mg à 2 semaines pour le traitement d'induction, suivi d'une injection de 40 mg toutes les deux semaines en traitement d'entretien.

Les patients ayant reçu un traitement épisodique ont été exclus.

Les patients atteints d'une maladie de Crohn ont fait l'objet d'une autre étude, pour plus de simplicité.

Les RCH ayant été opérées d'une colectomie avant l'initiation du traitement anti-TNF ont été exclus de l'analyse.

La réponse clinique à court terme était évaluée après 4 à 12 semaines de traitement, et était classée comme absence de réponse, réponse partielle et réponse complète (rémission clinique) selon le jugement du clinicien. L'efficacité à long terme était évaluée par le maintien ou non du traitement anti-TNF et la réponse clinique à la date des dernières nouvelles.

Le besoin de débiter un traitement immunosuppresseur, ainsi que celui d'une optimisation du traitement anti-TNF (augmentation de dose et/ou rapprochement des injections) au cours du suivi était également pris en compte. Le nombre de colectomies liées à la RCH, le nombre d'hospitalisations, et les effets secondaires étaient rapportés. Les effets secondaires étaient considérés comme graves lorsqu'ils étaient susceptibles de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou de provoquer ou prolonger une hospitalisation.

Le recueil des données était effectué de façon rétrospective, par consultation des dossiers médicaux aux formats papier et informatique, avec renseignement d'un tableur « excel » qui avait été établi de façon préalable, identique pour chaque centre.

B) Analyse statistique

Les variables qualitatives, avec description de la population de l'étude et des paramètres étudiés, étaient exprimées en fréquence et en pourcentage, et les variables quantitatives étaient calculées en médianes et interquartiles, et en moyennes (avec leur écart-type).

Les incidences cumulées d'optimisation du traitement anti-TNF, d'ajout d'un immunosuppresseur, du maintien du traitement anti-TNF en monothérapie ou combothérapie et d'avoir un effet secondaire lié au traitement étaient calculées en utilisant l'estimation de Kaplan-Meier. Le suivi a été censuré à la date de l'événement ou à la date des dernières nouvelles. Chaque fois que possible, le temps médian de survie et son intervalle de confiance était calculé.

Les facteurs prédictifs potentiels de l'initiation d'un traitement immunosuppresseur étaient testés par une analyse bivariée utilisant un modèle de régression logistique, le modèle de Cox.

Les données ont été analysées avec le logiciel SAS software version 9.2 (SAS Inc Cary NC 27513). Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée significative.

RESULTATS

A) Caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 116 patients a été inclus dans ce travail (figure 3). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 6.

L'âge moyen au diagnostic était de 34,7 ans (10,4 – 78,9 ans).

La durée médiane d'évolution de la maladie au moment de l'initiation de l'anti-TNF était de 4,9 ans (0 – 34,3 ans).

La durée médiane de suivi depuis l'initiation du traitement anti-TNF pour toute la population était de 27,8 mois.

Selon la classification de Montréal, 5 patients avaient une atteinte rectale (E1), 45 patients avaient une atteinte limitée au colon gauche (E2), et 65 patients avaient une RCH étendue (E3).

Soixante-trois patients (54,8%) avaient déjà été antérieurement traités par des thiopurines, 13 (11,2%) par du methotrexate, et 4 (3,5%) par de la ciclosporine.

Lors de l'initiation de l'anti-TNF, 63 patients (54,3%) étaient sous 5-ASA systémique, 24 (20,7%) sous 5-ASA sous forme topique, 47 (40,5%) étaient sous corticothérapie systémique (par voie orale ou intraveineuse) et 7 (6%) étaient sous corticoïdes topiques.

Les principales indications d'introduction du traitement anti-TNF était l'échec du traitement immunosuppresseur pour 43 patients (37,1%), une maladie en poussée sévère pour 41 patients (35,5%), la cortico-dépendance (34 patients – 29,3%) ou cortico-résistance (27 patients – 23,4%),

Quatre-vingt quatre patients (72,4%) ont débuté le traitement par anti-TNF en première ligne ; et 32 patients (27,6%) avaient déjà été exposés à une première ligne de traitement par anti-TNF. L'anti-TNF initié était de l'infliximab chez 98 patients (84,5%), ou de l'adalimumab, chez 18 patients (15,5%).

Figure 3 : Diagramme de flux des inclusions de l'analyse statistique

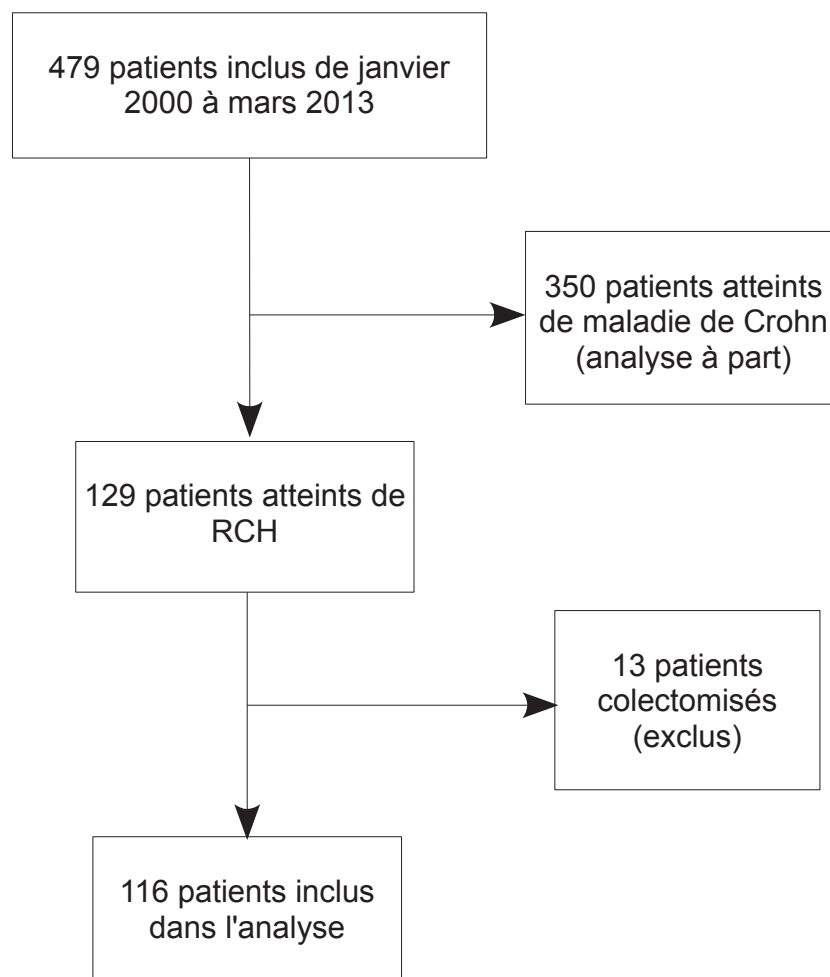


Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'initiation du traitement anti-TNF

Paramètre	N = 116
Âge moyen au diagnostic	34,7 ans [10,4 – 78,9]
Sexe (masculin)	60 (51,7%)
Âge moyen à l'initiation du traitement anti-TNF	41,3 ans [16,3 – 85,4]
Durée moyenne d'évolution de la maladie	6,6 ans [0 – 34,3]
Durée moyenne de suivi	31,4 mois [1,4 – 123,9]
Ligne d'anti-TNF : - 1ère ligne - 2ème ligne	84 (72,4%) 32 (27,6%)
Extension de la maladie (selon Montréal) : - E1 - E2 - E3	5 (4,4%) 45 (39,1%) 65 (56,5%)
Traitements concomitants : - 5-ASA topiques - 5-ASA oraux - corticoïdes topiques - corticoïdes systémiques	24 (20,7%) 63 (54,3%) 7 (6%) 47 (40,5%)
Traitements antérieurs : - thiopurines - ciclosporine - methotrexate - anti-TNF	63 (54,8%) 4 (3,5%) 13 (11,2%) 10 (8,6%)
Indications du traitement anti-TNF : - échec du traitement immunosuppresseur - poussée sévère - cortico-dépendance - cortico-résistance - manifestations extra-digestives - échec d'un précédent anti-TNF - sténose - fistule anale	43 (37,1%) 41 (35,3%) 34 (29,3%) 27 (23,3%) 9 (7,8%) 8 (7%) 3 (2,6%) 1 (0,9%)
Type d'anti-TNF débuté : - infliximab - adalimumab	98 (84,5%) 18 (15,5%)

B) L'efficacité à court terme de la monothérapie anti-TNF

Les taux de rémission et de réponse clinique telle que jugée par le clinicien après le traitement d'induction par anti-TNF était respectivement de 59,7% (68 patients) et 25,4% (29 patients).

Au total, 83,6% des patients étaient donc répondeurs, et aucune réponse clinique n'était obtenue pour 17 patients (14,9%).

On notait des données manquantes pour deux patients.

C) Les résultats à long terme de la monothérapie anti-TNF

Le traitement anti-TNF a été optimisé (multiplication de la dose d'anti-TNF par deux et/ou réduction d'intervalle entre deux administrations d'anti-TNF) chez 63 des 116 patients (55,3% ; données manquantes pour deux patients).

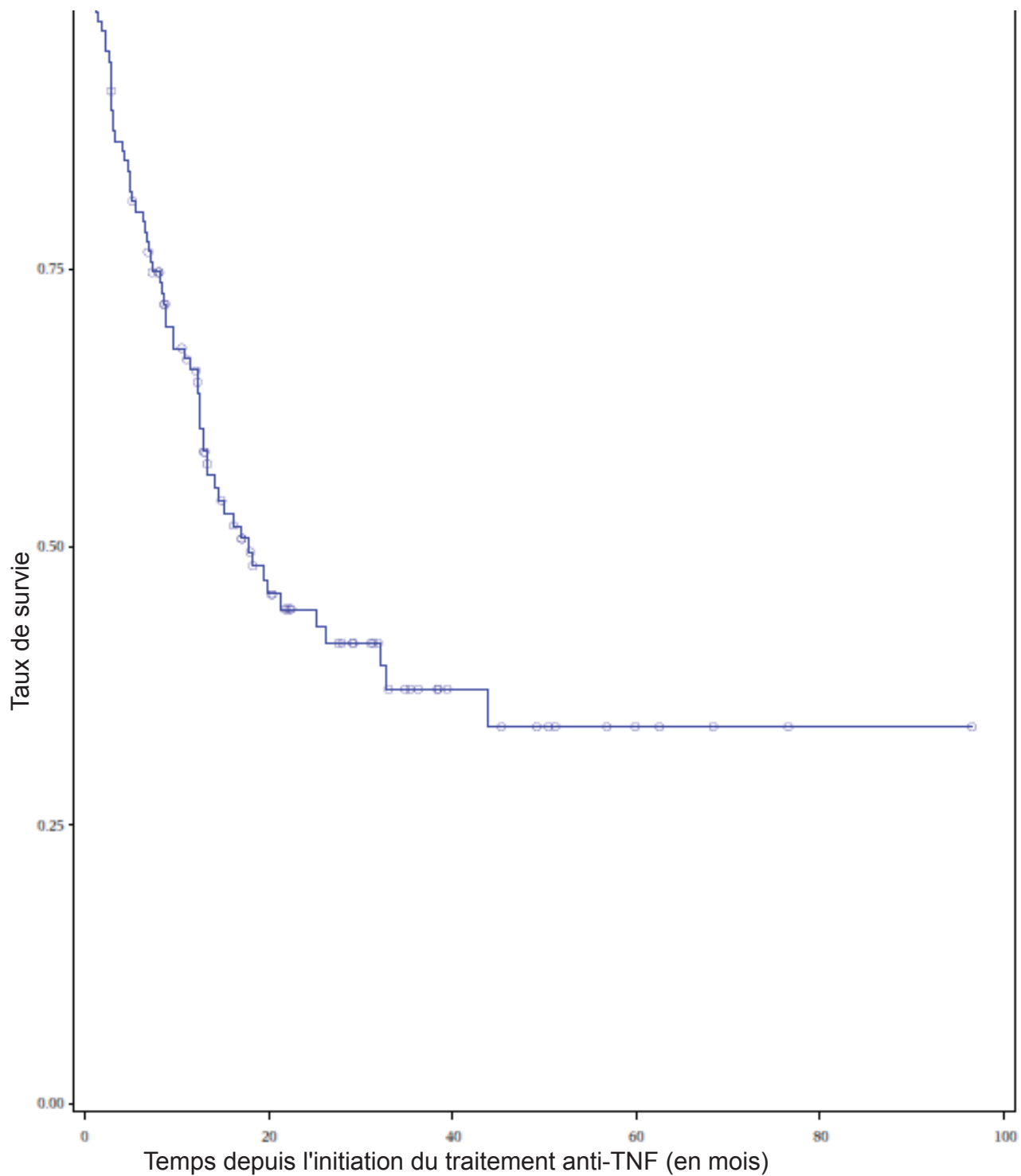
L'incidence cumulée d'optimisation du traitement anti-TNF était de 34,1%, 55,5% et 62,7% à 1, 2 et 3 ans, respectivement (Figure 3).

Le délai médian avant optimisation était de 17,85 mois (IC 95% : 12,95 – 32,13).

Parmi les 63 patients, 50,8% ont bénéficié d'une augmentation de la fréquence d'administration de l'anti-TNF, 39,3% ont bénéficié d'une augmentation de la posologie, et 9,8% ont bénéficié des deux.

L'indication de l'optimisation du traitement était pour 93% des patients une perte d'efficacité clinique, pour 24,6% des patients, la persistance de lésions endoscopiques, pour 19,3%, la présence d'une CRP élevée, pour 3,5% la présence d'une élévation de la calprotectine fécale, et pour 1,8% des patients, la présence de lésions à l'imagerie.

Figure 3 : Courbe de survie sans optimisation des anti-TNF



Au cours d'une durée moyenne de suivi de 31,4 mois, 35 patients (30,4%) avaient stoppé le traitement anti-TNF.

L'arrêt du traitement anti-TNF était motivé, pour 7 patients (20%) par un changement de molécule anti-TNF, pour 4 patients (11,4%) par la nécessité d'une colectomie, pour un patient (2,9%) par la présence d'un bénéfice clinique durable, et enfin pour 23 patients (65,7%) par d'autres raisons.

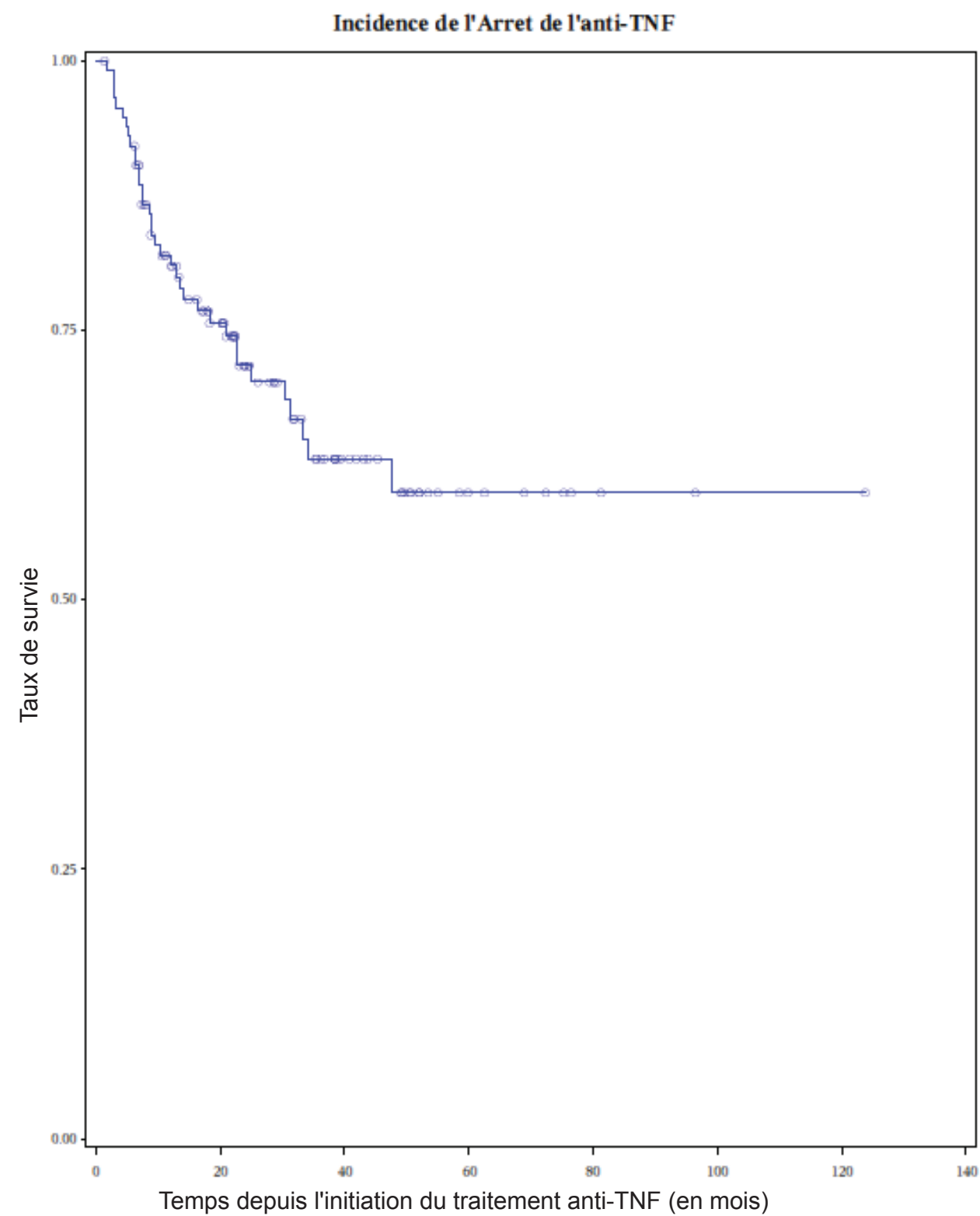
L'incidence cumulée d'arrêt du traitement anti-TNF, chez les patients traités par monothérapie était de 19,5%, 28,7% et 37,8% à 1, 2 et 3 ans respectivement. (Figure 4)

Quatorze patients (12,7%) ont nécessité l'ajout d'un traitement immunosuppresseur.

Résultats à la date des dernières nouvelles de la monothérapie

A la date des dernières nouvelles, parmi les 102 patients sous monothérapie anti-TNF durant tout le suivi (médiane de suivi de 24,7 mois), 77 patients (76,2%) étaient en rémission clinique, 13 patients (12,9%) étaient en réponse clinique partielle, et 11 patients (10,9%) ne présentaient aucune amélioration clinique ; les données étaient manquantes pour un patient.

Figure 4 : Incidences cumulées de l'arrêt du traitement anti-TNF



D) Les résultats à long terme chez les 14 patients ayant nécessité l'ajout d'un traitement immunosuppresseur

Un traitement immunosuppresseur a été introduit chez 14 des 116 patients (12,7%) : 9 avec methotrexate, 4 avec azathioprine, et 1 avec un autre immunosuppresseur, avec une durée médiane de suivi de 36,9 mois [34,4 – 54,4].

Les raisons d'introduction du traitement immunosuppresseur étaient pour 12 patients, une perte d'efficacité clinique, pour 3 patients, la présence de lésions endoscopiques, et pour 2 patients, une élévation de la CRP.

L'incidence cumulée de l'introduction d'un traitement immunosuppresseur était de 8,9%, 12,1% et 19,7% à 1, 2 et 3 ans respectivement. (Figure 5)

A la date des dernières nouvelles, 4 patients étaient toujours sous bithérapie, 5 avaient arrêté le traitement immunosuppresseur, 2 avaient arrêté le traitement anti-TNF, et 3 avaient arrêté l'immunosuppresseur puis l'anti-TNF.

La durée médiane de la combothérapie était de 4,8 mois [1.9 ;16.8].

La probabilité cumulée de rester sous combothérapie à partir de l'initiation du traitement immunosuppresseur était de 56,3% et 46,9% à 6 et 12 mois respectivement. (Figure 6)

A la date des dernières nouvelles, 11 patients étaient en rémission clinique, 2 présentaient une réponse clinique partielle, et les données sont manquantes pour le dernier patient.

En analyse bivariée, les facteurs prédictifs de l'initiation d'un traitement immunosuppresseur étaient le traitement par corticothérapie systémique lors de l'initiation du traitement anti-TNF ($p = 0,042$) (Figure 7), et l'absence de prise de pentasa per os ($p = 0,16$).

Figure 5 : Incidences cumulées de la mise sous immunosuppresseur

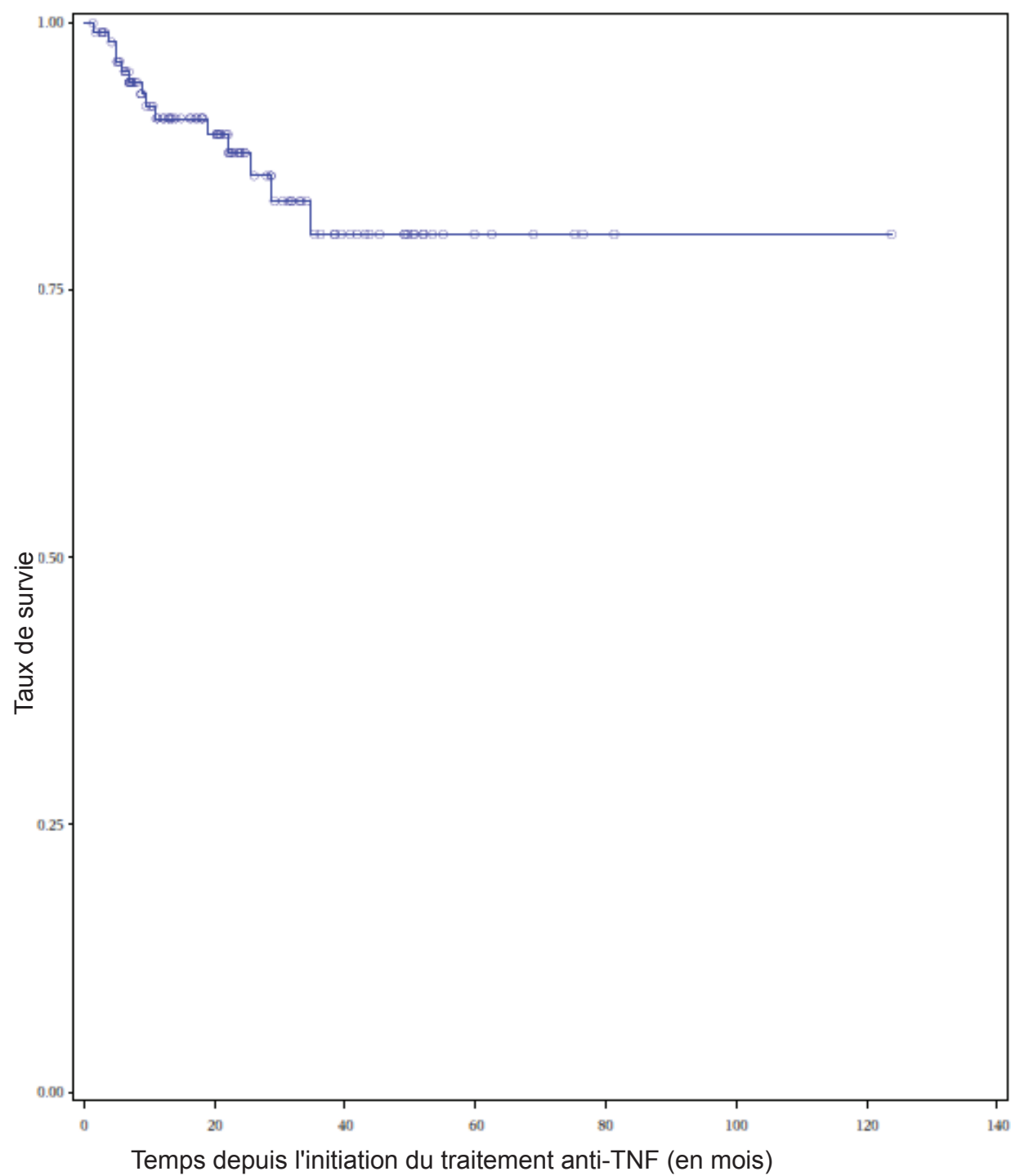


Figure 6 : Incidences cumulées de l'arrêt de la bithérapie.

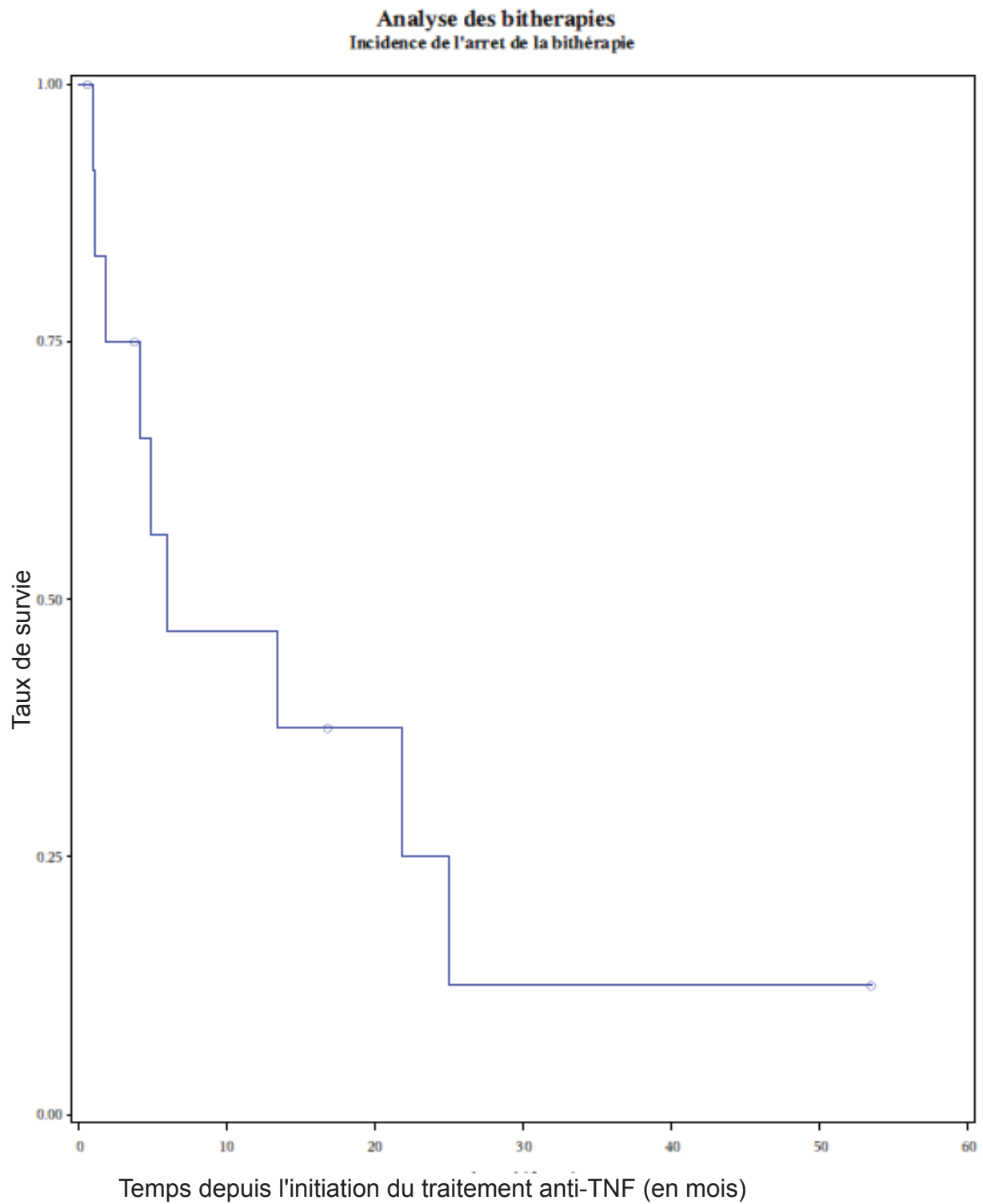
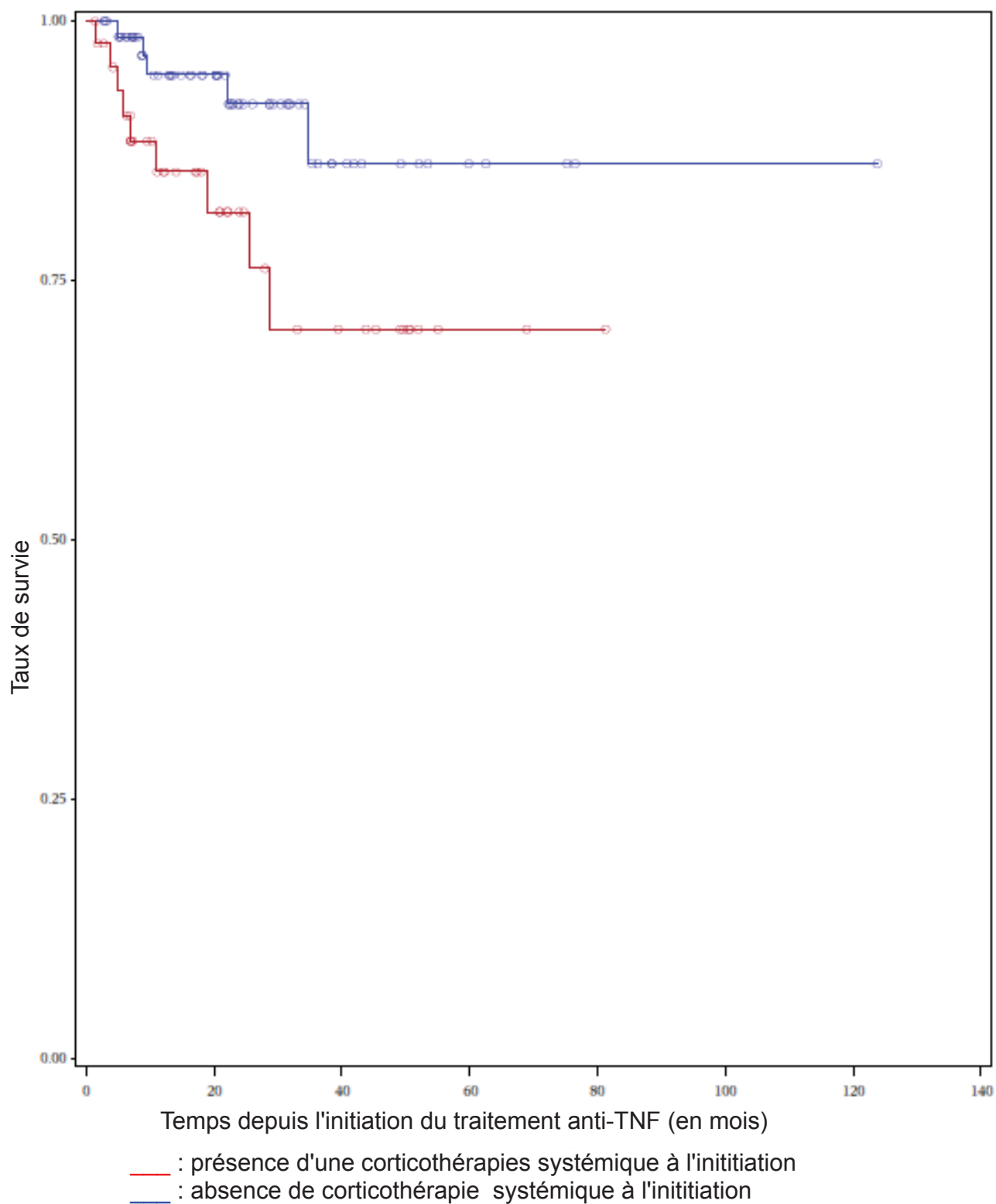


Figure 7 : Facteurs prédictifs de la mise sous immunosuppresseurs : stratification selon la corticothérapie systémique à l'initiation du traitement anti-TNF



E) Hospitalisations liées aux poussées de rectocolite hémorragique et incidence des colectomies

Parmi les 116 patients, 27 (23,5%) ont été hospitalisé à au moins une reprise pour une poussée de RCH au cours du suivi. Pour la plupart des patients (59,1%), il ne s'agissait que d'une seule hospitalisation.

L'incidence cumulée de la première hospitalisation était de 10,5%, 18,6% et 20,3% à 1, 2 et 3 ans, respectivement (Figure 8).

Douze des 116 patients (10,3%) ont nécessité un traitement chirurgical de leur RCH, il s'agissait d'une colectomie totale pour huit patients (données manquantes pour les autres). L'incidence cumulée de la colectomie était de 1,9%, 7,8% et 11,3% à 1, 2 et 3 ans, respectivement (Figure 9).

Figure 8 : Incidences cumulées de la première hospitalisation

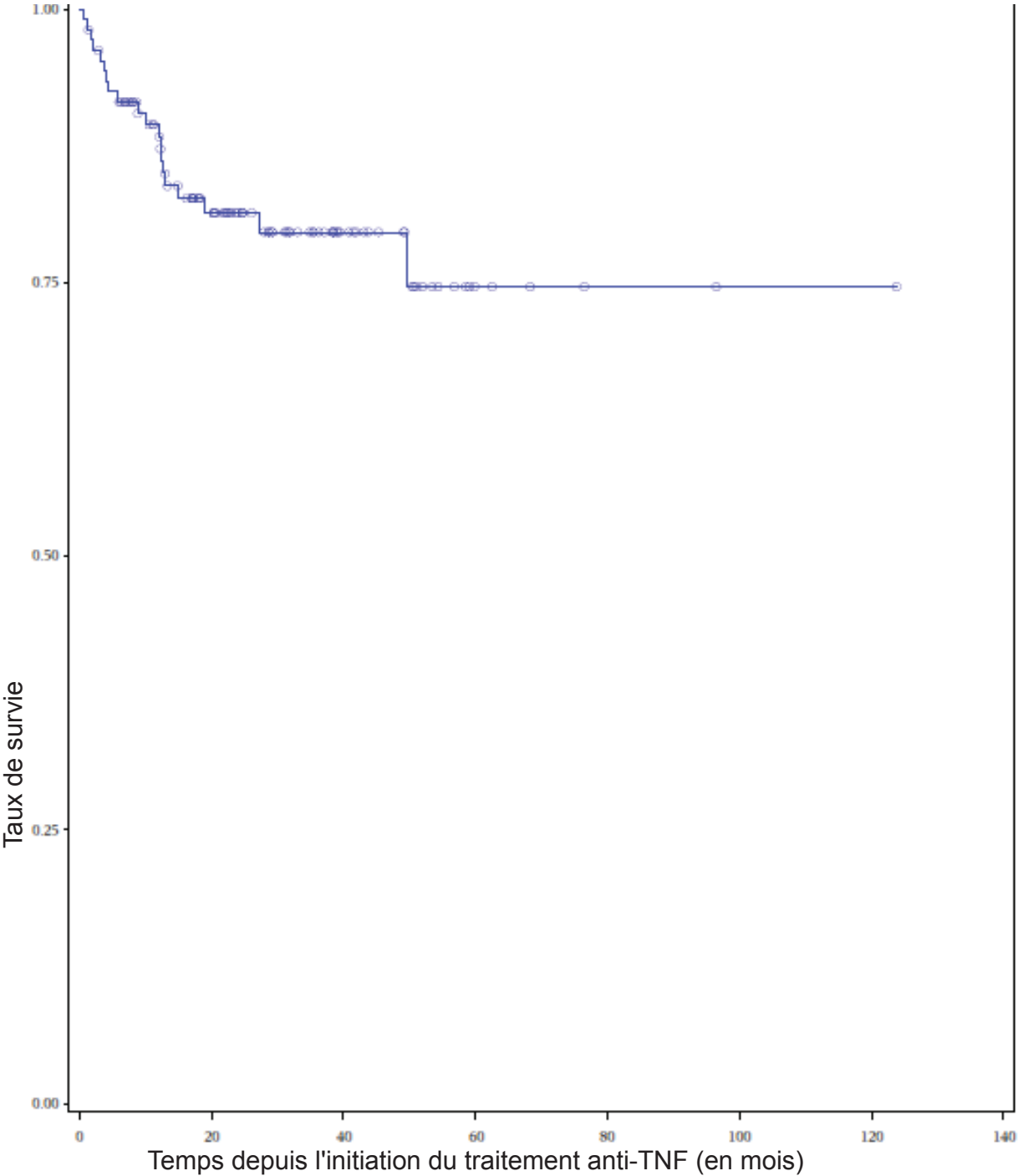
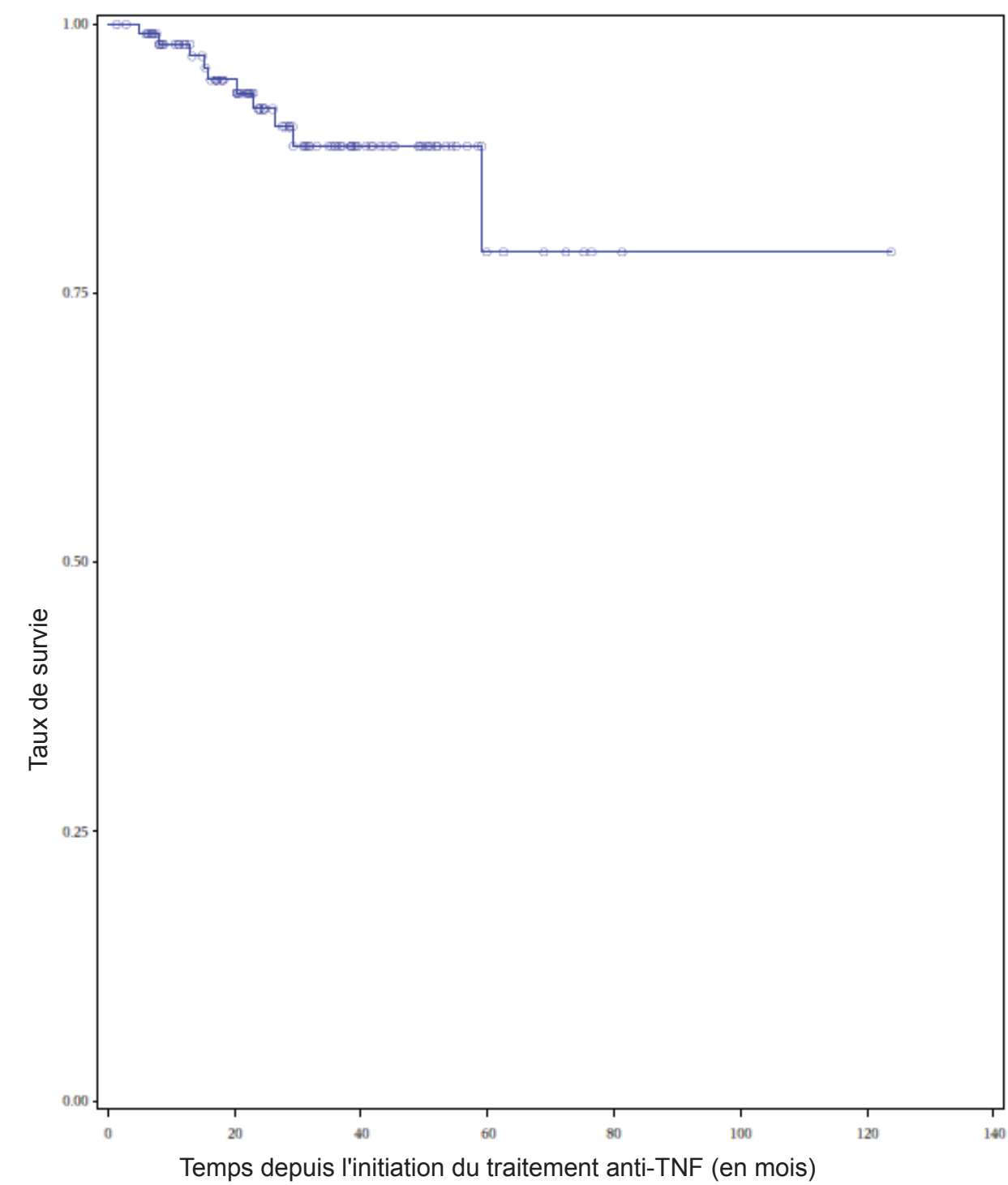


Figure 9 : Incidences cumulées de la première chirurgie



F) Effets secondaires sur toute la population (n = 116)

Au total, 62 des 116 patients (53,5%) ont présenté des effets secondaires au cours du suivi, possiblement lié au traitement anti-TNF, dont 8 effets secondaires graves (7%).

Parmi les 57 effets secondaires bénins, 26 (45,6%) étaient des infections, 5 (8,8%) des lésions de psoriasis paradoxal, 5 des douleurs articulaires non spécifiques, 4 (7%) des céphalées, 3 (5,3%) des réactions allergiques, 3 des syndromes anxio-dépressifs, 2 (3,5%) des lésions cutanées non spécifiques, 2 une intolérance digestive, et pour 7 patients (8%), d'autres effets non graves (tableau 7).

L'évolution a été favorable pour 52 des effets secondaires bénins (91,2%), un patient a dû stopper le traitement anti-TNF (éruption psoriasique avec herpès cutané et folliculite atypique), 2 des effets secondaires étaient persistants à la date des dernières nouvelles (syndrome dépressif et prise de poids), et l'évolution n'était pas précisée pour 2 patients (urticaire et hypersensibilité retardée).

Parmi les huit effets secondaires graves, il s'agissait pour 4 patients d'infections, et d'autres réactions pour les 4 autres patients (tableau 8) ; tous d'évolution favorable.

Aucun cancer ou lymphome n'ont été diagnostiqué durant le suivi.

L'incidence cumulée du premier effet secondaire parmi les 116 patients était de 37%, 52,8% et 56,3% à 1, 2 et 3 ans, respectivement. (Figure 10).

Effets secondaires chez les 14 patients sous bithérapie

Quatre patients sous combothérapie ont présenté des effets secondaires, tous bénins, dont une infection, une intolérance digestive, et deux autres effets secondaires, d'évolution favorable.

La probabilité cumulée de subir au moins un effet secondaire parmi les 14 patients, depuis l'initiation du traitement immunosuppresseur était de 8,3% et 18,5% à 1 et 12 mois, respectivement.

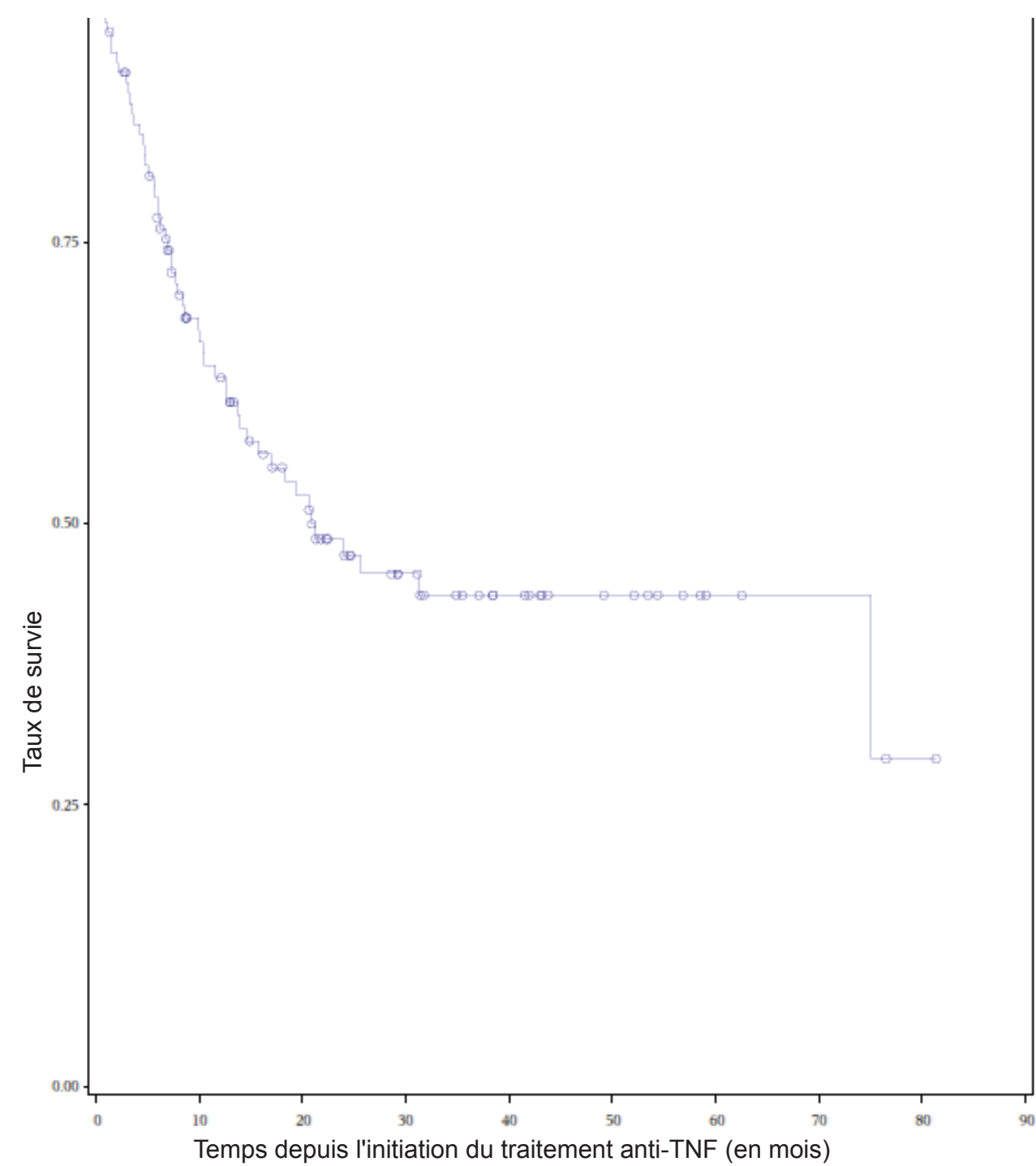
Tableau 7 : Autres effets secondaires bénins

Alopécie	1
Cholestase	1
Cytolyse hépatique	1
Phlébite du membre inférieur	1
Prise de 15 kg en 5 mois	1
Syndrome pseudo-grippal	2

Tableau 8 : Autres effets secondaires graves

Céphalées	1
Phlébite du membre inférieur	1
Douleur articulaire de tabatière anatomique, arthralgies et myalgies diffuses invalidantes	1
Douleurs de cheville	1

Figure 10 : Incidences cumulées du premier effet secondaire de l'anti-TNF (monothérapie)



DISCUSSION

Cette étude rétrospective multicentrique est la première étude ayant évalué l'efficacité à long terme et les effets secondaires du traitement anti-TNF utilisé en monothérapie dans le traitement de la RCH, dans la vraie vie.

Actuellement, l'intérêt d'une combothérapie dans la RCH reste débattu. Certaines données de la littérature (peu nombreuses) et de nombreux leaders d'opinion incitent à mettre en place de manière systématique une combothérapie chez les patients atteints de RCH et devant bénéficier d'une biothérapie anti-TNF. L'essai SUCCESS a démontré qu'un traitement combiné par infliximab et azathioprine était plus efficace que l'infliximab seul pour obtenir et maintenir une rémission clinique sans corticoïde et une rémission endoscopique après 16 semaines de traitement (35). Cette étude a toutefois été interrompue prématurément, ne permettant donc pas de conclure quant à la supériorité de la combothérapie en traitement de maintenance.

Récemment, Christophorou et al. ont souhaité déterminer si la combothérapie était réellement plus efficace qu'une monothérapie anti-TNF et ont donc réalisé une revue de la littérature avec méta-analyse. Sur plus de 400 études répertoriées, seules 4 ont été retenues (dont une seule randomisée). Ce travail confirme une efficacité supérieure de la combothérapie après 4 à 6 mois de traitement : OR=0,50, IC 95% [0,34-0,73], mais pas à long terme (après 1 an de traitement) : OR=0,60, IC 95% [0,17-2,06] (56).

Il est également important de noter qu'aucune étude n'a évalué l'intérêt d'une combothérapie avec l'adalimumab ou le golimumab, et l'on ne peut donc pas faire de recommandation avec ces 2 biothérapies.

A côté de ce bénéfice clinique potentiel, les risques engendrés par une stratégie de combothérapie systématique méritent d'être pris en compte. En effet, plusieurs études menées en population ont démontré qu'une combothérapie était associée à une augmentation du

risque de pathologies malignes, et en particulier de lymphomes, de cancers cutanées non mélaniques, et de pathologie myéloïdes avec l'utilisation des thiopurines (41–43); à l'inverse, le recours aux anti-TNF en monothérapie semblait être sûr dans les études actuellement disponibles (57).

Ainsi, certains gastro-entérologues continuent à utiliser les anti-TNF en monothérapie, comme en atteste un récent sondage auprès des gastro-entérologues libéraux français (39) puisque sur 180 patients atteints de RCH, 18,9 % étaient traités par anti-TNF, dont seulement 14,7% en combothérapie. Ces résultats sont cohérents avec les résultats de notre étude, où 12,7% des patients ont nécessité l'ajout d'un traitement immunosuppresseur.

Dans notre travail, 60% des patients étaient en rémission clinique après le traitement d'induction, ce qui témoigne de l'efficacité d'un traitement anti-TNF en monothérapie dans la RCH sur le court terme. On note que ce taux est plus élevé que dans les essais cliniques, puisque dans ACT 1 et 2, 30 à 35 % des patients étaient en rémission clinique à la semaine 8 sous Infliximab (28), et dans les essais ULTRA, la rémission clinique à la semaine 8 était obtenue chez moins de 20% des patients sous Adalimumab (33). Ceci peut être expliqué par notre recueil rétrospectif des données, et l'évaluation clinique jugée par le clinicien, sans utilisation de score validé.

À plus long terme, cette stratégie reste payante, moyennant une optimisation du traitement anti-TNF et/ou l'adjonction d'un immunosuppresseur, puisque nous avons retrouvé que 76% des patients étaient en rémission clinique à la date des dernières nouvelles, après une durée médiane de suivi de 27,8 mois.

En analyse en intention de traiter, nous avons trouvé que 10,3% des patients ont nécessité une colectomie, ce qui est cohérent avec les taux d'autres études observationnelles : taux de colectomie à 10 ans de 9,8% dans la cohorte IBSEN (50), et incidence cumulée de colectomie à 5 ans de 13,5% dans la cohorte nancéenne de Williet et al.(38).

Dans le suivi de notre cohorte, plus de la moitié des patients bénéficiaient d'une optimisation du traitement anti-TNF (augmentation de dose et/ou réduction des intervalles d'injection), attitude ayant fait sa preuve dans de multiples études publiées (18,20,45–47); par ailleurs, 12,7% des patients bénéficiaient de la mise en route d'une combothérapie. Dans ce cas, l'azathioprine était fréquemment utilisé (29 %).

Le methotrexate pourrait également être une option, mais les preuves d'efficacité manquent dans la RCH.

Alors que certaines études de cohorte rétrospectives montraient des effets secondaires acceptables, et suggéraient une efficacité du methotrexate dans l'obtention d'une rémission sans corticoïde (58,59), l'essai METEOR, un essai multicentrique, contrôlé et randomisé, ayant inclus 111 RCH cortico-dépendantes, n'a pas démontré d'efficacité significativement supérieure du methotrexate par rapport au placebo pour induire une rémission profonde (clinique et endoscopique) (60).

Cependant, les taux de rémission clinique sans corticoïde, et de colectomie à la semaine 16 étaient significativement améliorés dans le groupe methotrexate (42%) comparativement au groupe placebo (23,5%, $p = 0,04$).

Dans notre cohorte, parmi les 9 patients traités par methotrexate, 5 avaient poursuivi le traitement immunosuppresseur à la date des dernières nouvelles, tous en rémission clinique, ou avec une réponse clinique partielle.

Le recours à une biothérapie anti-TNF en monothérapie doit cependant nous faire réfléchir au coût que cela implique.

En effet, une étude monocentrique espagnole, menée chez des patients atteints de MICI répondeurs primaires à un traitement anti-TNF, a démontré que le taux de patients-mois de traitement avec nécessité d'augmentation de dose d'infliximab était plus important chez les patients atteints de RCH que chez ceux atteints d'une maladie de Crohn, et que le coût du traitement par infliximab était plus important dans la RCH que dans la maladie de Crohn (61).

Récemment, l'étude COIN incluant 937 patients atteints de RCH, montraient que le coût des traitements était le principal responsable du coût des soins de santé dans les MICI (62).

Cet inversement des coûts entre celui des hospitalisations et celui des traitements médicaux de la RCH pourrait être expliqué par une réduction du nombre d'hospitalisations, et une diminution de la durée moyenne de séjour induite par le traitement anti-TNF (63).

C'est pour cela qu'un traitement personnalisé, guidé par la pharmacologie, (dosage des taux résiduels d'anti-TNF et des anticorps anti-anti-TNF), est de plus en plus utilisé en pratique clinique.

Plusieurs études ont ainsi montré que l'utilisation de la pharmacologie pouvait être utile pour déterminer la stratégie la plus efficace en cas de perte d'efficacité, entre l'optimisation du traitement anti-TNF, l'ajout d'un traitement immunosuppresseur, et le switch pour un autre anti-TNF, voire une autre classe médicamenteuse (55,64–66), d'autant plus que nous avons à présent à disposition un traitement anti-intégrine, le vedolizumab, qui a démontré son efficacité dans la maladie de Crohn (67) et dans la RCH (68).

Bien que le coût des dosages pharmacologiques puisse être préoccupant, les stratégies thérapeutiques pour une perte de réponse secondaire au traitement par infliximab utilisant le dosage des taux résiduels d'infliximab et des anticorps anti-infliximab étaient plus rentables dans la maladie de Crohn, que les stratégies d'optimisation simple (69–71).

On pourrait donc imaginer des résultats similaires dans la RCH mais des études dédiées sont nécessaires, surtout qu'une coloproctectomie peut s'avérer curative dans la RCH, qu'elle génère moins de coût, et a démontré un effet similaire sur la qualité de vie (mesuré en années de vie pondérées par la qualité gagnées) que l'utilisation du traitement anti-TNF dans certaines études (72,73).

Les limites de notre étude sont essentiellement liés au schéma rétrospectif de l'étude, ce qui n'a pas permis de recueillir de données sur la cicatrisation endoscopique ou de données pharmacologiques, qui étaient peu évalués il y a quelques années.

CONCLUSION

Dans une large cohorte multicentrique rétrospective, nous avons pu observé qu'environ soixante pour cent des patients étaient en rémission clinique après l'initiation du traitement anti-TNF, témoignant donc de l'efficacité à court terme d'une monothérapie anti-TNF.

A long terme, et après perte de réponse secondaire au traitement anti-TNF en monothérapie, l'optimisation du traitement anti-TNF, ou l'ajout d'un traitement immunosuppresseur permettait d'obtenir une réponse clinique chez trois quart des patients.

Le taux de colectomie (10,3%) était cohérent avec les données de la littérature.

La tolérance du traitement anti-TNF était globalement satisfaisante dans notre cohorte.

Au final, l'ensemble de nos résultats confirment qu'initier un traitement anti-TNF en monothérapie n'entraîne pas de perte de chances pour les patients.

LISTE DES ABREVIATIONS

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

ADA : Adalimumab

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CMV : Cytomégalovirus

CRP : Protéine C-Réactive

GOL : Golimumab

HR : Hazard Ratio

IFX : Infliximab

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

MICI : Maladies inflammatoires chronique intestinale

NF kappa B : Facteur nucléaire kappa B

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

RCH : Rectocolite hémorragique

sem : semaine

TNF : Tumor Necrosis Factor alpha

UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity : Indice de sévérité endoscopique de la rectocolite hémorragique

BIBLIOGRAPHIE

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. mai 2011;140(6):1785-94.
2. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2006;12(3):218-26.
3. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. févr 2013;45(2):89-94.
4. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. avr 2015;110(4):564-71.
5. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 10 janv 1991;324(2):84-8.
6. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. déc 1989;34(12):1841-54.
7. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekborn A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 15 mars 2001;344(11):808-14.
8. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1 déc 1994;180(6):2359-64.
9. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol*. déc 1991;26(12):1247-56.
10. Haens G D', Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. févr 2007;132(2):763-86.

11. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 30 juin 1994;330(26):1841-5.
12. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 24 déc 1987;317(26):1625-9.
13. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. août 2015;21(8):1982-92.
14. Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, De Nitto D, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol WJG*. 14 déc 2014;20(46):17463-7.
15. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2006;12(6):524-34.
16. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. déc 2012;6(10):965-90.
17. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. sept 2005;19 Suppl A:5A - 36A.
18. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. avr 2012;61(4):535-42.
19. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*. févr 1991;32(2):174-8.
20. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. juill 1994;107(1):3-11.

21. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordás I, Sans M, Ricart E, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* sept 2009;15(9):1320-5.
22. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol.* 2014;27(2):95-104.
23. Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, Albasio G D', et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. *Gut.* févr 1998;42(2):175-9.
24. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* oct 2011;5(5):477-83.
25. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* déc 2012;6(10):991-1030.
26. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 1 déc 2012;380(9857):1909-15.
27. Masuda H, Iwai S, Tanaka T, Hayakawa S. Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. *J Clin Lab Immunol.* 1995;46(3):111-23.
28. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 8 déc 2005;353(23):2462-76.
29. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2012;18(2):201-11.
30. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* oct 2004;8(5):231-3.

31. Colombel J-F, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol.* nov 2014;109(11):1771-80.
32. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* janv 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.
33. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel J-F, Haens G D', Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* févr 2012;142(2):257-65.e1-3.
34. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2014;39(7):660-71.
35. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* févr 2014;146(2):392-400.e3.
36. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* août 2014;20(8):1368-74.
37. Lee H-S, Park SH, Yang S-K, Lee J, Soh JS, Lee S, et al. Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal change between 1977 and 2013: a hospital-based cohort study from Korea. *J Crohns Colitis.* 16 déc 2014;
38. Williet N, Pillot C, Oussalah A, Billioud V, Chevaux J-B, Bresler L, et al. Incidence of and impact of medications on colectomy in newly diagnosed ulcerative colitis in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis.* sept 2012;18(9):1641-6.
39. Duchesne C, Faure P, Kohler F, Pingannaud M-P, Bonnaud G, Devulder F, et al. Management of inflammatory bowel disease in France: a nationwide survey among private gastroenterologists. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* août 2014;46(8):675-81.

40. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *The Lancet*. 2009;374(9701):1617-25.
41. Lopez A, Mounier M, Bouvier A-M, Carrat F, Maynadié M, Beaugerie L, et al. Increased Risk of Acute Myeloid Leukemias and Myelodysplastic Syndromes in Patients Who Received Thiopurine Treatment for Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 26 févr 2014;
42. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier A, Chevaux J, Simon T, et al. Increased Risk for Nonmelanoma Skin Cancers in Patients Who Receive Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. nov 2011;141(5):1621-8.e5.
43. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV, Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. nov 2013;145(5):1007-15.e3.
44. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. janv 2013;108(1):99-105.
45. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 1 avr 2013;72(4):517-24.
46. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mars 2010;8(3):268-74.
47. Mariette X, Reynolds AV, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. déc 2012;71(12):e2.
48. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. juill 2012;107(7):1051-63.

49. Dulai PS, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Anti-tumor necrosis factor- α monotherapy versus combination therapy with an immunomodulator in IBD. *Gastroenterol Clin North Am.* sept 2014;43(3):441-56.
50. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(4):431-40.
51. Filippi J, Allen PB, Hébuterne X, Peyrin-Biroulet L. Does anti-TNF therapy reduce the requirement for surgery in ulcerative colitis? A systematic review. *Curr Drug Targets.* sept 2011;12(10):1440-7.
52. Rizzo G, Pugliese D, Armuzzi A, Coco C. Anti-TNF alpha in the treatment of ulcerative colitis: a valid approach for organ-sparing or an expensive option to delay surgery? *World J Gastroenterol WJG.* 7 mai 2014;20(17):4839-45.
53. Hayes MJ, Stein AC, Sakuraba A. Comparison of efficacy, pharmacokinetics, and immunogenicity between infliximab mono- versus combination therapy in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* juin 2014;29(6):1177-85.
54. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association Between Serum Concentration of Infliximab and Efficacy in Adult Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* déc 2014;147(6):1296-307.e5.
55. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 1 janv 2010;59(01):49-54.
56. Christophorou D, Funakoshi N, Duny Y, Valats J-C, Bismuth M, Pineton De Chambrun G, et al. Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2015;41(7):603-12.
57. Dulai PS, Siegel CA, Colombel J-F, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: Monotherapy with antitumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut.* déc 2014;63(12):1843-53.
58. Khan N, Abbas AM, Moehlen M, Balart L. Methotrexate in ulcerative colitis: a nationwide retrospective cohort from the Veterans Affairs Health Care System. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2013;19(7):1379-83.

59. Mañosa M, García V, Castro L, García-Bosch O, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, et al. Methotrexate in ulcerative colitis: a Spanish multicentric study on clinical use and efficacy. *J Crohns Colitis*. oct 2011;5(5):397-401.
60. Carbonnel F, Colombel J-F, Filippi J, Katsanos K, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. 745 Methotrexate for Corticosteroid-Dependent Ulcerative Colitis: Results of a Placebo Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. avr 2015;148(4, Supplement 1):S - 140.
61. Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, Díaz-Rubio M, Rey E. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol WJG*. 21 juill 2014;20(27):9170-7.
62. van der Valk ME, Mangen M-JJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*. 1 janv 2014;63(1):72-9.
63. Carter CT, Leher H, Smith P, Smith DB, Waters HC. Impact of persistence with infliximab on hospitalizations in ulcerative colitis. *Am J Manag Care*. juin 2011;17(6):385-92.
64. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. août 2014;109(8):1250-6.
65. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. mai 2010;105(5):1133-9.
66. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. juin 2013;108(6):962-71.
67. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):711-21.
68. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):699-710.

69. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juin 2013;11(6):654-66.
70. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualized Therapy Is a Long-Term Cost-Effective Method Compared to Dose Intensification in Crohn's Disease Patients Failing Infliximab. *Dig Dis Sci.* 12 févr 2015;
71. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 24 févr 2015;
72. Park KT, Tsai R, Perez F, Cipriano LE, Bass D, Garber AM. Cost-effectiveness of early colectomy with ileal pouch-anal anastomosis versus standard medical therapy in severe ulcerative colitis. *Ann Surg.* juill 2012;256(1):117-24.
73. Lee JK, Tang DH, Mollon L, Armstrong EP. Cost-effectiveness of biological agents used in ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* déc 2013;27(6):949-60.

RESUME

Introduction : Le traitement anti-TNF associé aux thiopurines est l'option thérapeutique la plus efficace pour atteindre une cicatrisation muqueuse dans la rectocolite hémorragique. Cette association est cependant peu utilisée en pratique courante, devant la crainte d'effets secondaires.

Nous avons évalué l'efficacité à court terme et à long terme ainsi que les effets secondaires de la monothérapie anti-TNF dans la RCH.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique, au cours de laquelle étaient inclus les patients atteints de RCH traités consécutivement par anti-TNF débuté en monothérapie. L'évaluation portait sur l'efficacité à court et à long terme, et la survenue d'effets secondaires. La nécessité d'une optimisation du traitement ou de l'ajout d'un immunosuppresseur était également évaluée.

Résultats : 116 patients atteints de RCH ont reçu de l'infliximab (n = 98, 84,5%), ou de l'adalimumab (n = 18, 15,5%) en monothérapie. La durée moyenne de suivi était de 31,4 mois. A court terme, (4 à 12 semaines), une rémission clinique était observée chez 68 patients (59,7%). A long terme, l'optimisation du traitement anti-TNF était nécessaire chez 63 patients (55,3%), et 14 patients (12,7%) ont nécessité l'ajout d'un traitement immunosuppresseur. A la date des dernières nouvelles, 77 (76,2%) des 102 patients traités en monothérapie étaient en rémission clinique, avec une probabilité cumulée de rester sous anti-TNF à 3 ans de 63% ; 11 des 14 patients sous combothérapie étaient en rémission clinique. En analyse bivariée, la présence d'une corticothérapie systémique lors de l'initiation du traitement anti-TNF était un facteur prédictif de mise sous immunosuppresseur (p = 0,042).

Conclusion : Ce travail démontre une efficacité à court terme et à long terme de la monothérapie anti-TNF moyennant une optimisation du traitement.

Seuls 12,7% des patients ont nécessité l'introduction d'un traitement immunosuppresseur au cours du suivi.

SERMENT D'HIPPOCRATE (05/01/2012)

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.